

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 295

Travail du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Lyon
(Professeur GUIART)

CONTRIBUTION à l'ETUDE
des
RÉACTIONS NÉOPLASIQUES
PROVOQUÉES par les DOUVES du FOIE
PRINCIPALEMENT par FASCIOLA HEPATICA

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 2 Avril 1930

PAR

羅 易 乾 醫 學 博 士

LUO Yi-chuen

(Lo Yi-khyen)

Assistant à la Clinique Ophtalmologique du Professeur Rollet
Assistant au Laboratoire de Parasitologie du Professeur Guiart
Diplômé d'hygiène - Certifié de Bactériologie
Elève de l'Institut Franco-Chinois de Lyon

Né le 21 Décembre 1900 à HING NING SHING (Chine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
des RÉACTIONS NÉOPLASIQUES PROVOQUÉES par les DOUVES
du FOIE
PRINCIPALEMENT par FASCIOLA HEPATICA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 295

Travail du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Lyon
(Professeur GUIART)

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
des
RÉACTIONS NÉOPLASIQUES
PROVOQUÉES par les DOUVES du FOIE
PRINCIPALEMENT par FASCIOLA HEPATICA

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 2 Avril 1930

PAR

羅 易 乾 醫 學 博 士

LUO Yi-chuen

(Lo Yi-khyen)

Assistant à la Clinique Ophtalmologique du Professeur Rollet
Assistant au Laboratoire de Parasitologie du Professeur Guiart

Diplômé d'hygiène - Certifié de Bactériologie

Elève de l'Institut Franco-Chinois de Lyon

Né le 21 Décembre 1900 à HING NING SHING (Chine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930

PERSONNEL DE LA FACULTE



Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RIENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	MAZEL	CHEVALLIER	MARTIN (Joseph)
TRILLAT	SANTY	DUMAS	ROCHET (Ph.)
SARVONAT	DUNET	DUFOURT	WERTHEIMER
FLORENCE (G.)	CHALIER (André)	DEVIC	GATE
ROCHAIX	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE	BERNHEIM
RIENTER	NOEL	MANCEAU	DECHAUME
			POLLOSSON

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ARLOING, président; FAVRE, assesseur;

GARIN et DUFOURT, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres d

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

C'est avec une profonde douleur que j'ai appris sa mort l'an dernier. Ce modeste travail témoigne toute ma gratitude envers lui.

A MA CHÈRE MÈRE

Voilà dix ans déjà écoulés ! Mais je vois encore l'expression de ta physionomie au moment de mon départ, près de la porte de notre vieille maison. Je fais mon devoir malgré toi et malgré moi-même C'est que je dois remplir la fonction d'un homme envers la patrie et envers l'humanité. L'amour maternel est éternel. Il ne sera jamais laissé dans l'oubli. « Sa grandeur est infinie comme l'étendue sans fin du ciel ». Qui peut dire qu'il sera récompensé un jour ? Et « qui peut dire qu'il est possible qu'une jeune pousse arrive à récompenser la lumière bienfaisante d'un printemps ? »

A MON ONCLE CADET

A qui je dois toute ma reconnaissance. C'est grâce à lui que je puis achever mes études et grâce à lui aussi que j'ai pu aller faire mes études si loin de mon pays natal. Je ne puis lui dire ici toute ma gratitude. Les paroles sont impuissantes pour exprimer les sentiments.

A MON GRAND'PÈRE

A MON ONCLE LOU FONGKI

Ancien Professeur d'Ecole Primaire

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUIART

*Chevalier de la Légion d'Honneur
Correspondant de l'Académie de Médecine*

Il nous a accueilli très cordialement dans son laboratoire et ne nous a pas ménagé ses précieux conseils. Nous le prions de recevoir le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEPINE

*Doyen de la Faculté de Médecine
Président de l'Association Universitaire Franco-Chinoise*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ARLOING

*Chevalier de la Légion d'Honneur
Correspondant de l'Académie de Médecine*

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. C'est avec lui que nous avons complété nos connaissances de bactériologie. Ses enseignements méthodiques et intéressants à suivre nous ont laissé un excellent souvenir.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARIN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUFOURT

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MM. LES PROFESSEURS ROLLET, TIXIER, PAVIOT,
P. COURMONT, NICOLAS, VORON, GAYET;
M. LE DOCTEUR BOUCHUT.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MASSIA

Chef de Travaux pratiques de Parasitologie

A MONSIEUR WOU TCHE-FOEI

*Ancien Directeur de l'Institut franco-chinois de Lyon
Membre du Comité central de Contrôle de Kouomingtang*

A MONSIEUR LE DOCTEUR TSU ZONG-YUNG

*Ancien Directeur adjoint de l'Institut franco-chinois de Lyon
Directeur de l'Institut technique franco-chinois de Shanghai*

A MES ANCIENS PROFESSEURS
DE FUTAN-UNIVERSITY, DE SHANGHAI

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEE TEN-FOEI

Recteur de Futan University de Shanghai

A MONSIEUR HOU HAN-MING

*Ancien Professeur de Littérature chinoise de Futan University
de Shanghai
Ministre du Comité Législatif*

A MONSIEUR TAI KOUÏ TAO

*Ancien Professeur de Littérature chinoise de Futan University
de Shanghai
Recteur de Sun Yatsen University de Canton
Ministre du Comité des Examens*

A MONSIEUR GHAOU TCHUNG-FOEI

*Ancien Professeur de Littérature chinoise de Futan University
de Shanghai*

Membre du Comité central du Kouamintang

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COURANT

Secrétaire de l'Association Universitaire Franco-Chinoise

A MONSIEUR HO CHANGPING

Directeur p. i. de l'Institut Franco-Chinois de Lyon

A MONSIEUR LE DOCTEUR MORENAS

Préparateur au Laboratoire de Parasitologie

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse,
nous a donné de précieux documents et
nous a aidé de ses conseils. Nous lui de-
vons une profonde reconnaissance et lui
adressons nos vifs remerciements.

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
des RÉACTIONS NÉOPLASIQUES PROVOQUÉES par les DOUVES
du FOIE
PRINCIPALEMENT par FASCIOLA HEPATICA

Introduction

Le problème du cancer est un problème très complexe et très mystérieux au point de vue origine, d'où l'impossibilité d'en établir une thérapeutique spécifique. Depuis de nombreuses années la question a soulevé des discussions ardentes parmi les auteurs compétents et provoqué de patientes recherches dans cet ordre de travail. Nombre de théories et hypothèses ont été émises pour expliquer la pathogénie et le développement de cellules néoplasiques, mais tour à tour les auteurs ont dû reconnaître leur impuissance. Jusqu'à présent, il n'existe aucun fait satisfaisant à cet égard.

A la suite de recherches de Borrel et de Fibiger, un nouvel horizon s'est ouvert. Le cancer peut être reproduit pour ainsi dire artificiellement au laboratoire. Déjà, des résultats très satisfaisants et très encourageants ont été publiés et peut-être un jour, arriverons-nous à élucider tout le problème qui apparaît aujourd'hui si complexe.

Parmi les nombreuses recherches scientifiques contemporaines, il faut particulièrement noter les travaux de Roussy en France, et Yamagiwa, Schikavi, Tsutsui au Japon. Ces auteurs ont pu arriver à produire et reproduire le carcinome cutané artificiel, par simple badigeonnage de la peau avec du goudron de houille même purifié et exempt d'arsenic.

D'autre part, l'expérience entreprise par A. de Coulon, Ménétrier et Clunet a éclairci encore le problème. Ces auteurs ont pu reproduire les cancers par des moyens physiques tels que les spectres solaires (A. de Coulon) et le rayon X (Ménétrier et Clunet). Ainsi donc, de nombreux collaborateurs ont fait converger leurs efforts pour poursuivre la solution du problème.

Depuis le travail intéressant d'Anderson (Réactions néoplasiques provoquées par les helminthes. Leur rapport avec problème du cancer, Thèse Paris, 1921), Joyeux (Cancer et helminthes, *Paris Médical*, 21 février 1925, n° 8, p. 171) nous savons qu'il existe indubitablement des rapports étroits entre le carcinome et les helminthes. Le rôle que les parasites jouent dans l'étiologie du cancer devient de plus en plus important à considérer.

Les travaux assez récents de notre éminent maître, M. le Professeur Arloing et ses collaborateurs (Josserand et Malartre), à Lyon, ont marqué un progrès important dans l'expérimentation et les recherches scientifiques du cancer. Ces auteurs ont poursuivi pendant un an et demi, des expériences sur les souris blanches en leur faisant ingérer des matières cancérigènes émises par des cancéreux, porteurs de lésions de di-

verses parties du tube digestif. Ils ont publié des résultats de la première série de leurs expériences le 16 juin 1926 à la Société des Sciences médicales de Lyon. Il s'agit de néoformation observée dans 5 cas de parasitisme sur 16 souris et 14 étaient mortes. Les auteurs ont montré que la néoformation provoquée est un type d'adénome, les parasites qui sont présents au niveau de la tumeur appartiennent aux deux groupes de parasites bien étudiés par Fibiger et Borrel, dont le rôle n'est pas douteux dans le néoplasme gastrique et péritonéal : ce sont le *Spiroptera neoplastica* et *Cysticercus fasciolaris*. L'année suivante (1927) ces auteurs ont publié un autre résultat plus intéressant encore (*Bull. de l'Ac. de Médecine*, séance du 14 juin 1927, t. XCVII, n° 14). Ils ont constaté 7 cas sur 36, soit 20 % de néoformation et 3 cas de parasitisme avéré et ils ont pu retrouver sur des coupes sérieées des nématodes au milieu des tumeurs. Et ces nématodes ne sont pas autre chose que les *Spiroptera neoplastica* et *Cysticercus fasciolaris* déjà constatés dans l'expérience précédente. Dans ces deux séries d'expériences, les auteurs ont particulièrement souligné « qu'aucun animal témoin, recevant la même nourriture de chenil, à l'exclusion de fécès de cancéreux, n'a présenté d'altération du tube digestif ». Les auteurs ont conclu ainsi : « Les relations du parasitisme et la néoformation sont ici indiscutables, avec cette particularité remarquable que nous avons même relevé chez les souris deux parasites différents, le spiroptère passant de la blatte à la souris, et *cysticercus fasciolaris* allant du chat à la souris » et « si l'on pouvait d'une manière précise, éta-

blir que les fécès de sujets cancéreux transportent par simple transit des parasites accidentels, beaucoup plus souvent que les fécès de sujets sains, ce serait déjà chose intéressante, du simple point de vue parasitologique, la souris blanche « révélant » les parasites spécifiques pour elle, à la façon du cobaye révélant par inoculation un petit nombre de bacilles de Koch ».

L'année dernière nous avons eu l'occasion de trouver un cas de lésions néoplasiques chez le mouton observé et bien étudié par MM. Massia et Morenas, au Laboratoire de parasitologie de M. le Professeur Guiart. Curieux de cet ordre de lésions réactionnelles, nous avons eu l'idée de faire une étude plus complète. M. le Professeur Guiart a bien voulu nous confier cet ordre de travail.

Notre but est de montrer le rôle important de la douve dans la pathologie du cancer primitif du foie. Nous commençons, tout d'abord, par faire une étude historique, ensuite dans le deuxième chapitre, l'étude des lésions provoquées par *Fasciola hepatica* chez les animaux (mouton, bœuf, etc...) depuis l'inflammation simple jusqu'au néoplasme véritable. Dans ce dernier groupe, nous ajoutons l'étude de notre cas personnel où les lésions sont adénomateuses, mais à la limite de l'épithélioma. Enfin, au troisième chapitre, nous faisons l'étude des cas humains dus à *Fasciola hepatica*, au quatrième chapitre, l'étude des lésions provoquées sur le foie chez l'animal et chez l'homme par les autres douves (*D. lancéatum*, l'*Opisthorchis*, *Clonorchis*, etc...). Le cinquième chapitre est consacré à l'étude du processus pathogénique.

CHAPITRE PREMIER

Historique

L'étude des lésions du foie provoquées par les douves chez les animaux a été faite d'une façon très détaillée par Schaper (Alfred), qui a publié à ce propos un long mémoire orné de cinq planches (A. Schaper, *Die Leberegelkrankheit der Haussäugetiere, Eine ätiologische und pathologisch — anatomische Untersuchung* — *Deutsche Zeitschrift für Tieremedicin*, t. XVI, p. 95, 1890). Cet auteur a décrit des lésions caractéristiques depuis l'hyperplasie simple, jusqu'à l'adénome diffus et même des lésions envahissantes, nettement à allure maligne. Puis, Cornil et Petit ont écrit sur la cirrhose atrophique du foie due à la distomatose des bovidés par *Fasciola hepatica* et *Dicrocoelium lanceatum* un petit mémoire de deux pages (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, p. 138, 15 juillet 1901). Aucune bibliographie n'était signalée, ils pensaient être les premiers.

Ils ont démontré que, dans le tissu conjonctif, il

existe un très riche réseau de néocanalicules biliaires le plus souvent minces, parfois assez gros et variqueux. Ils ont noté également des lésions adénomateuses hyperplasiques avec nombreux plis villosités couverts de cellules cylindriques. Les lésions du foie provoquées par *Dicrocoelium lanceatum* chez les animaux ont été étudiées également par R. Blanchard qui a vu des foies de mouton envahis à un haut degré par la petite douve (*Dicrocoelium*). Cet auteur a étudié également un foie d'Annamite provenant des hôpitaux d'Hanoï et envahi à un haut degré par des douves de Chine. Les lésions principales décrites par l'auteur sont la dilatation des canaux biliaires, prolifération de l'épithélium et des glandes, état adénomateux étendu, etc... Rappelons que cet auteur a critiqué la publication alors récente de Cornil et Petit qui auraient fait une faute d'interprétation et dit des inexactitudes concernant le développement des douves. L'étude des lésions hépatiques de la distomatose, due à *Clonorchis*, a surtout été faite par R. Blanchard et E. Katsurada, professeur de l'Université d'Okoyama, au Japon. Ce dernier avait publié, dans le fascicule de Ziegler's Beitrage, des lésions anatomiques des foies humains dû *Opisthorchis* (*Beitrag für Kenntniss des distomum Spathulatum in Ziegler's Beiträge für Pathologisch anatomie, XXVIII, p. 479-505, 1900*). Il a étudié 76 cas des foies douvés dus à la fois *clonorchis sinensis* et *clonorchis endemicus* et trouvé 2 cas de carcinomes.

Les travaux de Askanazy ont marqué un grand progrès dans l'étude des Lésions du foie provoquées

par les douves chez l'homme. L'auteur nous a fait connaître que le deuxième hôte intermédiaire de la douve du chat est un poisson. Et surtout il nous a révélé un autre fait important : c'est la possibilité du développement de tumeur hépatique sous l'influence de l'irritation incessante exercée par les douves. Il a expérimenté chez le chat et le chien et il a montré au bout de peu de temps une prolifération de l'épithélium des canaux biliaires du foie et du pancréas. Il a constaté les mêmes proliférations cellulaires chez les malades atteints de carcinomes du foie ou des voies biliaires. Selon lui, les carcinomes hépatiques primitifs seraient très fréquents chez les pêcheurs des côtes baltiques, particulièrement dans la région du Kurisches Haff.

L'étude des rapports entre le carcinome hépatique primitif et les douves du foie a été activement poursuivie au Japon, pays qui est constamment infesté par le *Clonorchis Sinensis*. De multiples observations ont été publiées par les auteurs Japonais (Yamagiwa, Fuzii, Watanabe).

Watson Wemyss, en 1919, a constaté un cas de carcinome hépatique chez un tirailleur annamite. La tumeur histologiquement confirmée était de la grosseur d'une mandarine, suspendue à la partie inférieure du lobe droit, avec des ganglions multiples, indurés dans tout abdomen et surtout autour de la tête du pancréas. Cet auteur a prétendu avoir déjà vu une fois un cas analogue. Il déclarait que les tumeurs étaient fréquemment observées dans les foies douvés par *Clornochis*.

De son côté, Yong (1922), un auteur hollandais, a également attiré l'attention sur la fréquence de carcinome hépatique dans la distomatose due à la douve de Chine.

Depuis, le problème du carcinome hépatique, provoqué par la présence des parasites tels que les douves, a été de plus en plus étudié et a attiré beaucoup l'attention de nombreux cliniciens. Des travaux tout récents (1927) et de tout premier ordre, qui méritent d'être soulignés, sur le rapport étiologique du carcinome hépatique et les douves du foie (*Opisthorchis felineus*), ont été faits par Blumenthal, qui a remarqué la fréquence anormale des carcinomes chez les pêcheurs de la région du Kurisch Haff et qui a observé également que ces mêmes pêcheurs étaient presque tous des porteurs de douves du chat. Finalement, il a conclu, comme Askanazy, au rôle important de douves dans la pathogénie du cancer hépatique.

Or, d'après le docteur Rinfleisch, les habitants de cette région ont l'habitude de manger les poissons crus pendant leurs croisières, d'où infestation fatale et inévitable. Parmi les poissons ordinairement les plus redoutables, Askanazy a attribué le plus grand rôle à *Idus Melanodus*.

CHAPITRE II

Etudes des lésions provoquées chez l'animal (mouton, bœuf, etc...) par *Fasciola Hepatica*

Chez les animaux et aussi chez l'homme, les lésions réactionnelles provoquées par la présence de la douve ont des aspects très polymorphes, et il n'est pas possible d'écrire un type unique des lésions. Selon l'irritation plus ou moins intense des parasites et l'ancienneté de la lésion, nous trouverons trois catégories de cas :

1° Réactions inflammatoires simples éosinophiliques :

a) aiguë,

b) chronique ;

2° Réactions néoplasiques bénignes :

— adénomes biliaires ;

3° Réactions néoplasiques malignes :

— carcinomes biliaires.

1° Les réactions inflammatoires simples, éosinophiliques

L'organisme tend à maintenir son équilibre aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique. L'inflammation est tout simplement la réaction de défense que l'organisme oppose à ses ennemis par ses propres moyens. Il existe des phénomènes complexes dans l'état inflammatoire. Il y a des réactions cellulaires ou parenchymateuses et des réactions conjonctivo-vasculaires ou interstiellles. Il importe de distinguer deux phases de l'inflammation : aiguë et chronique.

a) INFECTION OU INFLAMMATION AIGUE

Le phénomène inflammatoire, déterminé par la présence des douves dans les canaux biliaires, est très différent dans son aspect, suivant l'abondance de ces douves. Il détermine très souvent une simple congestion du foie avec des lésions des parois des canaux biliaires très minime. Mais si les douves en présence sont en très grande quantité, il arrive que les canaux biliaires sont complètement bouchés au point qu'ils ne laissent plus couler de bile. Il s'ensuit une rétention de bile, dilatation en amont du canal. En ouvrant le canal on se trouve en présence d'une très grande quantité de douves, mélangées avec des mucosités abondantes, secrétées par les parois du canal. Le nombre des douves peut varier de centaines à des milliers. Katsurada a numéré, dans un cas d'*Opisthorchis sinensis*, jusqu'à 4.361 douves.

Blanchard a trouvé, dans un foie douvé par *Opisthorchis sinensis* chez un Annamite, plus de 10.000

adultes. En général, plus nombreuses sont les douves, plus l'obstruction du canal sera parfaite et plus le phénomène inflammatoire sera intense. Parmi toutes les inflammations, celle qui est provoquée par les douves ne se différencie en aucune façon. Le mécanisme est le même, c'est-à-dire qu'il existe, d'une part, une réaction vasculaire et, d'autre part, une réaction cellulaire. L'une et l'autre sont aussi importantes à considérer comme déterminant de divers aspects de l'état inflammatoire. Dans le cas où les deux éléments réagissent simultanément, comme dans toutes inflammations au début, on voit qu'il y a de là vasodilatation, en même temps de l'exudation séro-fibrineuse traversant la paroi vasculaire, s'infiltrant dans toute l'épaisseur du tissu. Cette infiltration de liquide est caractéristique de l'inflammation récente. Les leucocytes sont abondamment figurés dans l'interstice cellulaire. Ce sont des éléments ronds à noyau foncé et compact, ou lymphocyte, poly et mononucléaires et surtout éosinophiles très nombreux qui font distinguer, dans tous les cas de l'inflammation simple, l'inflammation parasitaire. Les cellules épithéliales se réagissent de leur côté, elles prolifèrent en plusieurs couches. La lumière des glandes se creuse et s'allonge, fait des saillies dans le canal biliaire donnant un aspect polypeux. Peu ou pas d'organisation fibrillaire, ce qui distingue de l'inflammation chronique.

Les douves sont, en général, accolées les unes aux autres, enroulées en cornets dans les canaux biliaires qu'elles distendent. D'après Blanchard, le canal prin-

cipal seul renfermera le plus souvent des parasites. Mais elles peuvent être trouvées dans toutes les branches depuis les grandes jusqu'aux plus petits calibres. L'aspect du foie est rouge. Il est le siège d'une congestion intense et augmente considérablement de volume. Au microscope les cellules sont turgescentes, pâles et en voie de dégénérescence. La dégénérescence est granuleuse ou grasseuse. Les cellules se chargent de pigment ou se décolorent complètement.

L'expérience classique d'Askanazy a porté sur un chat nourri avec *Idus Melanodus* et tué au bout de 39 jours. Le résultat était très remarquable. Les gros canaux biliaires étaient fortement hypertrophiés et distendus par les douves. A la surface du foie on voyait même un certain nombre de canaux biliaires distendus et fortement saillants. En ouvrant le duodénum, Askanazy put faire sortir du canal cholédoque une goutte de liquide renfermant 18 *Distomes*.

L'ouverture du cholédoque montra qu'il était rempli de parasites et de milliers d'œufs. Le pancréas était hypertrophié et congestionné. Même expérience était faite sur un chien par Askanazy. Ce chien s'était partagé 43 poissons avec le chat de l'expérience précédente et fut tué au bout de 43 jours. Les mêmes lésions que le chat ont été constatées. On a trouvé que les voies biliaires et pancréatiques étaient remplies de douves.

b) INFLAMMATION CHRONIQUE

Elle se distingue de l'inflammation aiguë par ses lésions hyperplasiques et par la présence, çà et là,

de modifications du tissu ou des indices de régression locale du processus. Il y a de la sclérose qui est toujours plus développée autour des espaces portes. C'est que l'inflammation du foie a pour point de départ les seules parties qui contiennent des vaisseaux artériels, c'est-à-dire les espaces portes. Cette inflammation va s'étendre à l'entour et envahit plus ou moins le parenchyme. La topographie peut en être variable; elle peut revêtir l'aspect de bandes ou d'anneaux, ou au contraire être très diffuse, isoler les cellules les unes des autres, et produire ainsi des états terminaux différents. L'infection est le plus souvent répétée des mois et des années avec plus ou moins de lésions dégénératives. Les douves larvaires deviennent adultes, pondent leurs œufs et sécrètent continuellement leurs toxines. Ces dernières s'infiltrant dans les tissus environnants, attirent les leucocytes et provoquent la vasodilatation amenant une sorte d'œdème inflammatoire local. Les cellules agissent, prolifèrent en modifiant leurs formes et leurs dimensions normales. Ainsi on voit souvent l'apparition de cellules cubiques à la place de cellules cylindriques normales se groupant sous forme alvéolaire. L'aspect du foie est un cirrhose atrophique ou hypertrophique. Dans le premier cas, le foie est petit, pâle, s'enveloppant d'une gaine fibreuse très épaisse. Dans le second cas, le foie est gros, surchargé de graisse. Si on fait une section, on voit que les canaux biliaires sont dilatés, renfermant des parasites et des œufs mélangés avec la bile. Les douves sont groupées en nombre considérable, accolées les unes aux autres comme précédemment.

Les tissus conjonctifs, qui s'infiltrant partout, pénètrent profondément dans les interstices cellulaires. Il dissocie les lobules, divise les glandes en groupes épars qui seront isolés de toutes parts et enfermés dans une coque épaisse de fibre conjonctive. R. Blanchard s'exprime ainsi : « Prolifération conjonctive qui se manifeste autour du canalicule biliaire, ne reste pas confinée en un point ; elle fuse entre les lobules... On assiste ainsi à la production d'une cirrhose... La cirrhose conduit à l'atrophie fibreuse du foie ». Les vaisseaux présentent de la péri et de l'endo-vascularite. Ils sont souvent oblitérés soit par le tissu conjonctif de l'interstice qui l'écrase en dehors, soit par endovascularite. L'oblitération de la veine porte se traduira par de l'ascite et de l'œdème. Comme dans toute cirrhose, il existe des néoformations de canalicules biliaires au milieu du tissu conjonctif proliférant. « Ces canaux biliaires de néoformation se montrent en grand nombre à côté du canal principal avec lequel ils communiquent du reste. On peut donc voir sur une même coupe une sorte de nodule qui peut atteindre un diamètre de plusieurs millimètres et dans lequel on trouve, côte à côte, les sections d'un grand nombre de canaux. Tous ceux-ci présentent d'ailleurs les mêmes lésions, mais le canal principal, autour duquel sont venus se grouper tous les autres, est ordinairement le seul qui renferme les parasites ». (Lésion du foie déterminée par la présence de la douve. *Archives de parasitologie*, 1901, Blanchard.)

MM. Cornil et Petit ont fait une description très

complète et très détaillée sur ce sujet. Nous leur empruntons quelques passages qui nous paraissent importants à citer.

« Bientôt le lobule, envahi d'abord à sa périphérie seulement, est dissocié lui-même par la pénétration de travées conjonctives unissant le tissu conjonctif périportal avec celui qui entoure la veine centrale et les veines sus-hépatique.

« Le lobule primitif est ainsi segmenté en petits amas arrondis de cellules hépatiques disposés sans ordre et entourés de larges tissus fibreux parcourus par un réseau de néocanalicules biliaires.

« ... Dans les parties du foie les plus lésées, dans les grands espaces aux bords des organes surtout on ne trouve plus trace de cellules hépatiques, il n'y a plus que des tissus conjonctifs adultes, fibrillaires, contenant des cellules conjonctives plates, amincies, à petit noyaux, au milieu duquel existent des vaisseaux sanguins épaissis et des canalicules biliaires.

« Les veines et les artérioles, celles-ci moins nombreuses, sont toutes atteintes d'une endo et une péri-vascularite chronique des plus intenses. L'endophlébite aboutissant souvent à une oblitération fibreuse complète et définitive de la lumière du vaisseau. Dans la tunique de l'adventice de ces vaisseaux, souvent même dans leur tunique moyenne très épaissie, on voit une quantité considérable de cellules granuleuses de Ehrlich mis en évidence par la thionine qui colore en rouge les granulations qui forment leur protoplasma, les mêmes éléments sont très nombreux dans le tissu conjonctif voisin.

« Dans tous ces tissus conjonctifs, il existe un très riche réseau de néocanalicules biliaires, le plus souvent minces, parfois assez gros et variqueux ».

Voilà un aspect anatomo-pathologique de lésion inflammatoire chez un bovidé que MM. Cornil et Petit ont minutieusement observé.

Notons enfin l'éosinophilie locale qui ne manque jamais dans l'infection helminthiasique. Elle est due aux toxines secrétées par les douves. Les expériences faites par Tauflieb, avec des extraits de douves, ont montré que l'éosinophilis sanguin se manifeste quelques heures après l'injection et atteint son maximum à environ vingt heures après l'injection. L'éosinophile est douée de propriétés à la fois phagocytaires et antitoxiniques. Les choses se passent ainsi d'après Audibert. Au début de l'infection hypoleucocytose, qui cesse très rapidement et fait place à une hyperleucocytose par les neutrophiles, en même temps il y a hypo-éosinophilie. Les éosinophiles sont sidérés et laissent agir les autres éléments. Lorsque le malade entre en état de convalescence, les neutrophiles vont diminuer et les éosinophilis augmentent. Ce qui importe, c'est que les éosinophiles jouent un rôle très faible dans l'état de défense vis-à-vis des microbes. Ils ne possèdent pas de propriétés phagocytaires actives et puissantes comme le polineucléaire neutrophile. Ils ne peuvent phagocyter que les microbes à virulence atténuée et sont capables de neutraliser une faible toxine. Leur présence est un bon indice qui fait prévoir que l'infection est en voie de guérison. Leur disparition est, au contraire, un mauvais pronostic.

« L'éosinophilie, disait Audibert, efface du chimisme sanguin ce qui trouble sa composition normale, quand les polynucléaires ont accompli leur rôle. Si c'est un témoin de santé, comme dit Achard, il a cependant un rôle actif et témoigne d'une intoxication atténuée ».

Weinberg et Séguin ont montré qu'il y a eu absorption et destruction des toxines par éosinophilies. Leur expérience consiste en ceci : du liquide hydatique est mis en contact pendant une demi-heure avec des éosinophiles retirées de la cavité péritonale d'un cobaye. Le liquide a alors perdu ses propriétés d'Antigène, comme le prouve la réaction de fixation. L'expérience est plus nette encore si le cobaye a été préalablement immunisé avec du liquide hydatique. Parallèlement aux éosinophiles, il existe de l'antigène spécifique bien mis en évidence par la méthode des réactions de la fixation du complément, appliquée à l'échinococcose par Weinberg. Cet auteur a poursuivi cette recherche chez les différents animaux, notamment dans le distomatose du mouton. Onze échantillons de sérum de mouton lui ont donné une réaction positive qui prouve la présence d'anticorps spécifiques dans le sang des animaux distomés. Et cette spécificité n'est qu'un témoin d'existence de toxine dans le sang.

Localement, l'éosinophilie était notée par R. Blanchard. Selon lui, elle ne fera jamais défaut. Voici ce qu'il a dit : « Enfin, une des particularités les plus intéressantes de l'anatomie pathologique de cette distomatose, c'est la constatation que nous avons faite, M. le Professeur agrégé Sabrazès et moi, d'une éosi-

nophilie locale d'un haut degré et du même ordre que celles qui ont été signalées au pourtour des lésions suscitées par divers animaux. Cette éosinophilie se traduit par la présence d'éléments de cette catégorie : uninuclées, associés à des éosinophiles polinuclées. Les cellules uninuclées éosinophiles ont, pour la plupart, un noyau qui rappelle par sa compacité, sa trachychromaticité, le noyau de lymphocytes. Cette réaction éosinophilique locale, intense est, en quelque sorte, la réponse de divers parasites aux actions toxiques inhérentes à l'évolution de la douve ».

Le point de départ de l'éosinophilie locale sera autour des canaux biliaires, ou bien dans les canaux mêmes qui contiennent les douves. La muqueuse hérissée de saillies villeuses, papillomateuses est, sous le revêtement épithéliaux, bordée d'éosinophilie abondantes. Ces cellules éosinophiles s'infiltreront partout, dans l'interstice de glandes à la partie intime de lobule. Associée aux éosinophiles, nous retrouvons les divers types cellulaires : lymphocytes, cellules plasmatiques, cellules conjonctives en activité, mastzellen, exactement le même aspect que le kyste hydatique. Ce sont des cellules éosinophiles uninuclées et ont non un noyau clair de myélocytes, mais bien, comme dans la modalité décrite par Dominici, un noyau compact rond ou ovale de lymphocyte.

L'expérience a montré que la réaction éosinophilique n'est pas proportionnelle à la dose de toxine injectée. D'autre part, la réaction éosinophilique est très variable pour chaque individu. Le nombre de parasites importe peu. Souvent un petit nombre de

parasites donnent beaucoup d'éosinophilie. Il est tout à fait impossible de dire quels sont les parasites qui en sont cause d'après la simple constatation de l'éisoniphilie. (Weinberg et Moore Alexander, Recherches expérimentales sur l'origine de l'éosinophilis dans l'helminthiases. *Bull. soc. de Path exotique*, t. I, n° 8, p. 459, 1908.)

Il reste encore à discuter sur l'origine de l'éosinophilie : sanguine ou conjonctive. On n'est pas encore fixé d'une façon bien précise, bien que se soit un fait acquis sans doute que l'éosinophilie accompagne presque toujours l'infestation de l'organisme par les parasites. Un bon nombre d'auteurs, tels que Blanchard, Sabrazès et Léger, etc... croyaient qu'ils s'agissait de cellules éosinophiles mononucléaires à noyau compact qui naissent sur place, c'est-à-dire localement. Tandis que d'autres, tels que Weinberg et Séguin, en basant leurs expériences, admettaient l'origine hémotogène. Ces auteurs ont fait injecter dans la paupière du cheval des gouttes d'Ascaridien. Ils ont trouvé que l'éosinophilie est d'autant plus intense que l'éosinophilie sanguine est elle-même plus importante. Les nombres d'éosinophiles locaux, d'après ces auteurs, seront proportionnels à celui des éosinophiles du sang périphérique. L'absence dans le sang d'éosinophiles correspond à l'absence d'infiltration locale d'éosinophiles; et lorsque l'éosinophilie sanguine fait défaut, on voit qu'il n'y a nulle part de cellules acidophiles, mais ce sont des neutrophiles qui s'infiltrent. Weinberg et Séguin ont montré que l'éosinophilie locale persiste plus longtemps que dans le sang. Donc, il sera très

facile d'être induit en erreur, si l'on n'a pas suivi toutes les phases de la réaction. (Esonophilie locale suscitée dans les canaux biliaires par la douve chinoise. J. Sebrazès, M. Léger, A. Léger, *C. R. Soc. de Biologie*, t. LXIX, 1910 ; *Réunion biologique de Bordeaux*, séance du 6 décembre 1910.)

2° Réactions néoplasiques bénignes adénomes biliaires

Cette catégorie de lésion se voit très souvent dans le foie douché. On peut dire que, dans la plupart des cas que l'on a publié jusqu'à présent, c'était une tumeur bénigne. La lésion de la voie biliaire est la lésion classique de l'adénome. Elle consiste dans de l'hypertrophie et des néoformations du tissu épithélial qui se multiplie en plusieurs couches, épaissit la partie interne de la paroi, fait saillie dans la lumière en donnant en quelques sortes l'aspect polypeux ou vilieux du tissu épithélial. Les glandes sont exubérantes, volumineuses et irrégulières. La sous-muqueuse est épaissie également, ainsi que la couche musculieuse. Mais, en règle générale, l'épaississement et la néoformation sont en rapport direct avec les parasites et les œufs que nous savons qu'ils se localisent le plus souvent dans la lumière du canal biliaire ou dans le pli muqueux. Sur une coupe, nous pouvons voir tout d'abord que le tissu épithélial garde sa position normale par rapport au stroma. La basale reste

toujours intacte. Les cellules sont tout à fait normales, pas d'hypertrophie cellulaire, ni dégénérescence, ni transformation monstrueuse. Elles sont disposées, par rapport au stroma, en lignes continues et orientées concentriquement en formant une sorte de cavité plus ou moins grande et plus ou moins régulière. Cette espèce de néoformation rappelle l'aspect de la glande normale. Plusieurs petites cavités peuvent se communiquer et se fusionner ensemble pour constituer une cavité plus grande, et il arrive que l'on est en présence de véritables kystes visibles à l'œil nu. Cette production cavitaire ou kystique peut être en nombre considérable, et l'on a ainsi un véritable adénome polikystique. Les cellules épithéliales qui tapissent la cavité peuvent soit se grouper dans un rang unique, soit très souvent se mettre en plusieurs rangs superposés. Dans la lumière de la cavité on voit se déposer une sorte de substance d'aspect amorphe colloïdal, qui est due à la sécrétion muqueuse de la cellule épithéliale, mais on trouve très souvent aussi quelques douves ou les débris de douves dans les grandes cavités kystiques.

Dans l'adénome du foie douvé, la réaction fibrillaire est toujours plus ou moins intense. Nous avons un cas personnel observé par MM. Massia et Morenas, qui nous montrent une hyperplasie et une prolifération considérable du tissu conjonctif et cette néoformation active du tissu fibreux en coopérant avec la néoformation du tissu épithélial forme une sorte de tumeur mixte fibro-épithéliale ou fibro-adénome. Les fibres conjonctives, constitutives de la tumeur sont des fibres

adultes à noyaux allongé et fusiforme. Il n'y a pas ou très peu de cellules inflammatoires. Tout au plus peut-on voir quelques éosinophiles. Mais il faut noter que l'on trouve assez constamment (impression que nous avons) à côté de l'adénome à peine formé, l'existence du tissu inflammatoire très activement poussé, ce qui nous fait voir, dans l'étude de notre cas surtout, le rapport étroit de cause à effet entre la réaction inflammatoire simple, d'une part, et la réaction néoplasique ou l'adénome de l'autre part. L'autre fait, qui est assez important à noter également, c'est que très souvent on rencontre dans la préparation, au milieu des lésions néoplasiques bénignes ou malignes, l'existence de néoformation des canalicules biliaires qui paraissent étouffées et noyées au sein du tissu conjonctif très dense. A côté de néocanicules biliaires, il y a des néovascularisations intenses. Ce sont des vaisseaux sanguins, capillaires à paroi mince, tapissés par une seule couche d'endothélium, formant un large réseau diversement anastomosé. Elles sont quelquefois très développées, constituant un véritable angiome caverneux. Dans l'autre côté, ces vaisseaux sont très peu solides et même très friables, de sorte que l'on voit très fréquemment des hémorragies interstitielles se produire au sein de tissus néoformés. Dans certains cas, il se produit un véritable épanchement sanguin, dans l'interstice des tissus, qui constitue un hématome tumoral.

En résumé, l'adénome biliaire du foie douvé est un type de l'adénomé cirrhotique. C'est une hyperplasie cellulaire sur place due à l'irritation chronique des

douves. Les lésions épithéliales, tout en continuant de se multiplier gardent toujours de leur aspect normal ; ce sont des amas cellulaires disséminés, groupés plus ou moins régulièrement sous forme de vésicule ou sein de stroma densifié. Nous constatons ce polymorphisme de l'aspect de la tumeur, selon la divergence et la prépondérance de ses éléments constitutifs : épithélial, conjonctif et vasculaire : nous avons ainsi l'adénome pur, l'adénome kystique ou polykystique, fibro-adénome et angio-adénome, etc...

Les observations de ce type de lésions chez les animaux, tels que les moutons et les bœufs, sont trop nombreux pour que l'on puisse les citer toutes. MM. Cornil et Petit en ont fait la remarque dans leurs observations de lésions provoquées par les douves du foie chez les bovidés. « Leur surface interne est végétante avec de nombreux plis villeux couverts de cellules cylindriques muqueuses ». C'est un type d'adénome survenu chez un foie cirrhotique, qui est le type le plus fréquemment observé chez les animaux.

Remarque de R. Blanchard : « Les canaux biliaires acquièrent des dimensions considérables, en même temps que leur paroi, aussi bien dans sa couche épithéliale que dans sa couche conjonctive, subit de profondes modifications. L'épithélium des canaux biliaires présente tous les signes d'une vive irritation catarrhale; les mucosités qu'il déverse dans les canaux sont reconnaissables sur les coupes et contribuent encore à l'oblitération de ceux-ci. Les glandes subissent une hypertrophie considérable qui s'accroît progressivement et qui arrive à constituer un adé-

nome très étendu, dont on cherche vainement un exemple dans d'autres tissus pathologiques ».

Remarque de Joyeux concernant la lésion tumorale déterminée par la présence de douve en général. « On observe une prolifération glandulaire des canaux biliaires. Leur épithélium s'hypertrophie avec néoformation de canalicules, mais sans prendre l'aspect d'une tumeur maligne ; on observe la régression des lésions si les parasites disparaissent. Ces formations sont enserrées dans un amas de sclérose représentant la paroi épaisse du canal biliaire. (*Paris Médical*, 21 février 1925.) »

Remarque de Ch. Feuvrier-Laforêt : « L'obstruction des voies biliaires se produit en suite d'un état de l'irritation chronique de l'épithélium, suivi d'une hypertrophie des cellules épithéliales, ainsi que du tissu conjonctif de la paroi des canaux ; il se forme ainsi, dans leur lumière, des bourgeons épithéliaux ou adénomateux, sous forme de masses irrégulières ».

Remarque de Taufflieb sur la distomatose hépatique chez les animaux : « En étudiant une coupe de canaux biliaires de mouton, cet auteur nous a montré que la paroi du canalicule apparaît considérablement épaissie, formée de deux couches, l'une interne épithéliale, l'autre externe conjonctive. La couche épithéliale montre des invaginations glanduliformes, variables dans leurs dimensions, coupées dans tous les sens, s'insinuant profondément dans la couche sous-jacente. Cette prolifération, due à l'irritation permanente causée par le parasitisme, atteint une intensité digne d'être notée ».

Remarque du Professeur Brumpt: « Le plus souvent l'épithélium biliaire, irrité mécaniquement par le vers ou par ses toxines, réagit en proliférant d'une façon intense ; le canal qui s'enserre l'oblige à se plisser et finalement nous avons un manchon adénomateux visible à l'œil nu sur la coupe ».

3° Réactions néoplasiques malignes carcinomes hépatiques

Nous conformant à la règle de la description classique, nous exposons les variétés de formes typiques, métatypiques et atypiques. Nous pouvons trouver ici toutes les variétés de structures de la tumeur, du fait de la différence d'agencement de cellules épithéliales vis-à-vis du stroma. Les cellules, pouvant être normales ou plus ou moins cubiques ou polyédriques, s'infiltrant dans la profondeur du tissu sous-muqueux, musculaire et même séreux.

Dans la forme de l'épithélioma typique les cellules, tout en s'infiltrant dans la profondeur, ne se groupent pas moins sous forme de glande normale ; elles sont dissimulées non pas par hasard, mais sous forme de vésicules comme dans l'adénome. C'est un épithélioma adénoïde ou vésiculaire. La cavité de boyaux vésiculeux peut être plus ou moins grande et plus ou moins régulière. Elle peut être vide ou comblée par de la substance mucoïde. Les cellules épithéliales tapissant la cavité peuvent être ordonnées en une

seule assise ou le plus souvent en plusieurs. On trouve deux extrémités de ces cellules plus ou moins effilées : l'extrémité centrale et l'extrémité périphérique. L'extrémité centrale est en rapport avec la cavité de vésicule. L'extrémité périphérique est en rapport avec le stroma. Les vésicules, en grandissant progressivement, d'une part, par le progrès des sécrétions anormales des cellules, d'autre part, par la fusion avec les petites vésicules voisines, peuvent donner naissance à un aspect kystique de la tumeur, comme ce que nous avons observé dans l'adénome. Le stroma proliférant, activement comme dans toutes les tumeurs, comble en quelque sorte l'espace libre de tout intervalle de la formation vésiculaire. Il semble qu'il contribue à maintenir l'équilibre de cet état si particulier de la structure anatomique. Dans le stroma, on voit toujours des néoformations vasculaires très richement anastomosées et tapissées par une seule couche de l'endothélium. Ces vaisseaux néoformés, comme nous l'avons signalé dans l'étude précédente, peuvent être le point de départ d'un angiome. A côté des néovascularisations plus ou moins développées, suivant les cas étudiés, il existe toujours des néoformations de canalicules biliaires, et ces néocanalisationes peuvent être les points de départ de seconds foyers secondaires de néoplasme. Il faut noter, à côté de ces néoformations, la présence de fibres musculaires lisses plus ou moins disloquées, témoignant ainsi que cette couche était envahie et détruite par la tumeur.

Tout à fait opposée à la forme précédente, la forme atypique est constituée par l'anarchie cellulaire com-

plète, à tel point que le groupement cellulaire ne ressemble à aucune formation normale. Aussi est-il difficile de décrire un caractère anatomique unique et propre pour être représenté comme lésion typique. D'après les traités, on peut avoir deux sortes de formations, néanmoins assez distinctes et assez individualisées :

1° Les cellules se groupent en boyaux pleins enserés dans un milieu de stroma dense et proliférant ;

2° Les cellules se diffusent et s'infiltrant partout dans la couche profonde de tissu sans groupement net. En tout cas, ici, on ne peut voir aucune formation vésiculeuse. L'aspect des cellules est encore plus varié. Il est tantôt cubique, tantôt polyédrique et tantôt monstrueux, souvent en mitose. Le stroma semble jouer des rôles multiples. Il prolifère très activement, isole les cellules ou les groupes cellulaires, comble tout l'espace inoccupé par les cellules, et dissocie le muscle qui est ainsi envahi de proche en proche. Les néovascularisations et les néocanalisation biliaires ont été également observées, et elles ont les mêmes aspects que partout ailleurs.

Entre la forme typique et atypique, il existe toutes les variétés intermédiaires. Elles sont ni typiques, ni atypiques. On les qualifie métatypiques dans les traités classiques. Dans une même pièce de préparation, on trouve très souvent, à côté de forme franchement typique ou atypique, des formes métatypiques. Cette forme est caractérisée par la présence de deux formations différentes que nous avons décrites précédemment. Ces deux facteurs importants sont consti-

tués, d'une part, par la constitution vésiculeuse et, d'autre part, par la formation de groupements épars de celles. Les vésicules ne forment pas toujours un cercle complet. Il y en a qui sont en état d'ébauche, tandis que les autres sont tapissées par plusieurs assises de cellules. Les vésicules rondes ou ovulaires, grandes ou minuscules, peuvent toutes se grouper ensemble dans différents lieux et au hasard. Et la caractéristique anatomique importante à souligner ici, c'est que, à côté de ce groupement adénoïde, plus ou moins nettement formé, on voit toujours des cellules isolées, disséminées çà et là ou groupées en file, en boyaux pleins, irréguliers, sans ordonnance particulière. L'aspect de cellules épithéliales peut être polymorphe comme dans la forme précédente : cubique ou polyédrique. Mais, très souvent aussi, on voit que certaines cellules ont perdu leur physionomie normale et prennent un aspect monstrueux. Elles sont colorées par les colorants usuels et leurs noyaux sont plus ou moins nettement en kariokinèse.

La prolifération des tissus fibreux, de son côté, peut être très active dans n'importe quel cas de tumeur. Si bien que cette hyperplasie conjonctive peut être considérée comme un facteur important au point de vue de l'évolution de néoplasme. Son hypertrophie exagérée traduit de la part de la tumeur une modification importante. Sur ce sujet si intéressant, nous avons déjà discuté dans le chapitre précédent, consacré spécialement à l'étude de l'adénome biliaire et nous nous bornons à le signaler ici.

En pratique, on n'observe presque jamais de lésions

néoplasiques de forme typique ou atypique pure. On observe presque toujours des lésions échelonnées, évoluant plus ou moins discrètement les unes vers les autres, depuis l'inflammation simple jusqu'à la véritable cancérisation. Dans notre cas étudié, il est bien évident que les lésions les plus évoluées caractéristiques sont plutôt la tumeur maligne à forme métatypique. Toutefois, il est difficile à juger bien exactement, l'opinion diffère et la limite des lésions n'est pas facile à établir.

L'aspect macroscopique de la tumeur est très variable et très difficile à définir. Il y a autant de variétés d'aspect que de nombres de combinaisons de différents types de lésions qui existent le plus souvent en même temps et côte à côte. En général, on se trouve en présence de tumeurs uniques ou multiples de grosseur variable, de consistance plus ou moins ferme, occupant une loge isolée, et appendues à une masse volumineuse et hypertrophiée qui est le foie. Sur une coupe, en examinant à l'œil nu, on retrouve les différents aspects des lésions qui caractérisent les processus évolutifs inflammatoires, cirrhotique, adénomateux ou franchement ulcéro-végétant d'une tumeur maligne. Les cancers en amande et les cancers nodulaires, qui sont décrits dans les traités, peuvent exister, seulement dans le cas où les lésions étaient déjà anciennes et où les douves, véritables causes de la réaction tissulaire, avaient disparu depuis longtemps. Dans cette condition les lésions néoplasiques, seules, évoluent ; les lésions inflammatoires sont cicatrisées. Mais c'est exceptionnel qu'une telle éventualité se

produise. Le cas habituel, c'est adéno-cirrhose, ou carcinome avec la cirrhose, lésion inflammatoire qui s'est combinée avec lésion néoplasique.

Remarque de Ch. Feuvrier-Laforêt : « La présence de parasites tels que les douves dans les voies biliaires est capable d'amener des réactions épithéliales en tous points semblables aux cancers les mieux caractérisés. Par suite de l'oblitération de voies biliaires, il se produit une hypertrophie des cellules épithéliales, ainsi que du tissu conjonctif de la paroi des canaux. Il se forme ainsi dans leur lumière des bourgeons épithéliaux sous forme de masses irrégulières. La production conjonctive se propage sans relâche dans deux sens. En même temps que le tissu de sclérose se creuse de capillaires, il envahit peu à peu les lumières des canaux, les rétrécit et s'oppose au cours normal de la bile. En dehors, il s'accroît au dépens du parenchyme hépatique, encercle peu à peu les lobules et détermine ainsi la cirrhose. Dans ce tissu conjonctif interlobulaire néoformé apparaissent des nouveaux canaux biliaires dont l'épithélium peut proliférer à son tour et donner naissance à de véritables tumeurs dont la structure rappelle celle des tumeurs malignes ».

Remarque de Taufflieb : « Taufflied, en étudiant le foie du mouton, a montré sur d'autres coupes que celles que nous avons étudiées au précédent chapitre, des lésions néoplasiques à tendance maligne. Il nous fait remarquer que la couche musculo-conjonctive a atteint une épaisseur considérable. Les proliférations épithéliales ont fait des poussées envahissantes et se

sont infiltrées dans toute la masse conjonctive. L'infiltration cellulaire est si abondante qu'elle dépasse les frontières d'une simple hyperplasie et prend des caractères nettement néoplasiques ».

**4° Etude de notre cas personnel
où les lésions sont adénomateuses
mais à la limite de l'épithélioma**

Voici un cas de lésions néoplasiques adénomateuses diffuses envahissantes avec, à côté de l'élément épithélial en boyaux creux typiques, des éléments épithéliaux pleins nettement sous un aspect épithélioma atypique malin qui s'infiltré de proche en proche dans la profondeur du tissu fibreux dense. Nous remarquons également ici le curieux fait que nous avons constaté maintes fois dans notre étude dans les cas précédents : à côté de réactions néoplasiques, il existe des réactions inflammatoires chroniques qui sont ici très intenses, de telle sorte que la formation active et proliférante du tissu fibreux simule en quelque sorte un fibrome. L'autre fait, également très intéressant à noter, c'est que d'après la préparation, nous trouvons que la formation adénomateuse du tissu épithélial se fait comme lieu d'élection dans le tissu enflammé. Plus on s'approche dans le milieu de l'adénome au début de sa formation, plus on trouve le processus inflammatoire intense. Notons encore la formation kystique géante, dans le milieu de la

tumeur, qui contient quelques douves et qui, dans notre cas, est visible à l'œil nu même. Ceci dit, nous allons voir notre observation.

Il s'agit d'un foie de mouton atteint de distomatose due à *Fasciola hepatica*, prélevé aux abattoirs de Lyon, le 12 janvier 1929, et ayant été bien étudié par les Docteurs Massia et Morenas, dans le laboratoire de parasitologie du Professeur Guiart.

« On observait, en effet, à la partie inférieure et antérieure du lobe gauche du foie une expansion dure et saillante du volume du poing, formant comme une loge surajoutée. Cette tumeur faisait corps avec le reste de la glande, mais, à son niveau, la capsule était très épaissie et de couleur blanchâtre.

« La section du parenchyme hépatique sain montrait la présence de nombreuses douves (*fasciola hepatica*) à l'intérieur des canaux biliaires hypertrophiés, mais ayant conservé leur forme cylindrique. Au contraire, au niveau de la tumeur fibreuse, résistant au couteau, la tranche de section blanc-jaunâtre ne montrait que quelques cavités d'aspect kystique, renfermant elle-même quelques douves, mais en moins grand nombre.

« Les photographies ci-jointes rendent compte de cet aspect de la tumeur.

« L'examen histologique a permis de faire les constatations suivantes :

« Sur les coupes, le tissu montre à peu près partout la même constitution. Les canaux biliaires occupés par les douves montrent l'aspect habituel adénomateux, avec une énorme prolifération de canaux

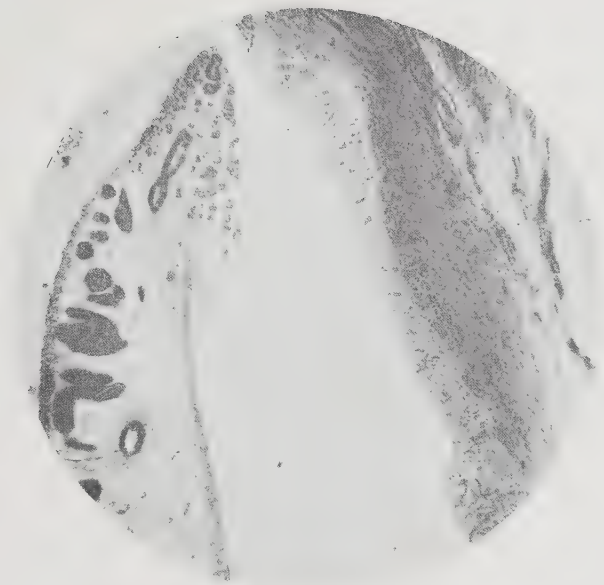


FIG. 1. — Douve dans un canal. A droite réaction adénomateuse.
Grossissement 12 diamètres.

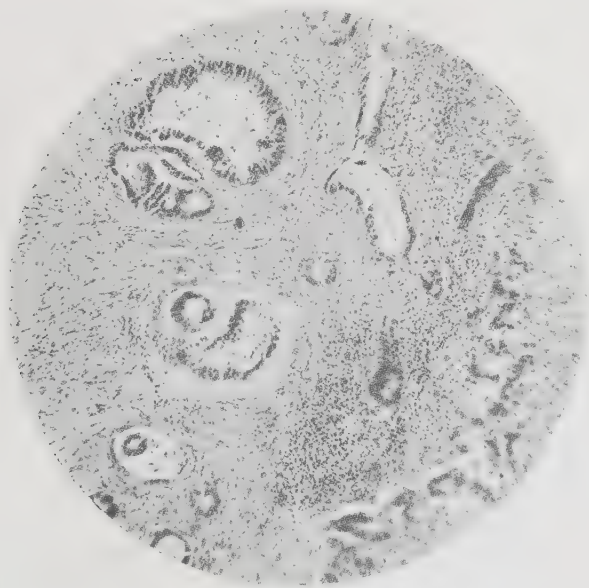


FIG. 2. — Tissu adénomateux,
à droite lésions inflammatoires périadénomateuses.
Grossissement 55 diamètres.

épithéliaux à revêtement de cellules cubiques. Les lésions inflammatoires sont ici minimes.

« Si l'on considère, au contraire, des coupes prises loin des canaux biliaires, on voit un tissu fibreux des plus denses comprenant divers éléments mélangés. D'abord du tissu épithélial sous les formes les plus diverses : cavités tapissées de cellules épithéliales en une ou plus souvent en plusieurs couches superposées ; ailleurs boyaux épithéliaux pleins, ou cellules épithéliales apparaissant isolées ou en petits groupes : les lésions dominantes sont évidemment constituées par un adénome biliaire typique, mais en certains points, où la néoformation adénomateuse paraît être au début de son évolution, l'absence de cavités, l'irrégularité des boyaux peuvent faire penser à des lésions épithéliomateuses.

« Toutes ces lésions adénomateuses sont de formations récentes, comme le montre le grand nombre des petits groupes cellulaires isolés. Ce ne sont pas des restes de canaux biliaires : nulle part, on ne voit ceux-ci nettement dessinés. Il semble que le tissu fibro-adénomateux ait tout remplacé. Leur génèse ne peut être qu'hypothétique.

« Mais il faut, surtout, signaler les lésions inflammatoires et vasculaires. En de nombreux points, entre les nombreuses cellules du tissu conjonctif, rondes ou allongées, bien caractéristiques du fibrome, on voit des amas de cellules uninuclées et des plamacytes en nombre appréciable. Les policucléaires sont rares, on voit néanmoins quelques éosinophiles.

« Ces lésions inflammatoires sont toujours bien

remarquées et plus denses dans les points où les lésions adénomateuses du début sont les plus abondantes. Cette constatation nous semble des plus importantes à signaler dans la genèse de cet ordre de lésions. Ces lésions inflammatoires, presque en nodules, disséminées dans tous les points de la tumeur que nous avons pu examiner, sont certainement en rapport avec la constitution de cet adéno-fibrome. Quant aux vaisseaux, ils sont très peu nombreux, souvent entourés de manchons de cellules inflammatoires, avec lésions d'endartérite minime, un peu de gonflement de la tunique interne et une légère hypertrophie des tuniques moyennes et externes. Le tissu est très peu vascularisé ».

Ce cas dont l'aspect anatomique est assez souvent figuré parmi les nombreuses variétés qui se présentent est un type de lésions assez complexe. La complexité est toujours due à la coexistence de deux lésions différentes, inflammation et néoplasie. Il n'existe jamais, peut-on dire, des cas de lésions provoquées pures, ou quelques formes typiques, caractéristiques, pouvant servir de modèle ou d'exemple. En tout cas, ce qui est certain, c'est que quelles que soient les lésions provoquées, qu'il se produise des lésions adénomateuses ou qu'elles tendent à évoluer vers la malignité, il existe presque toujours, un enchaînement d'un bout à l'autre des lésions anatomiques, depuis l'inflammation simple, jusqu'au néoplasme le plus malin. Les douves peuvent donner l'inflammation seule, mais c'est un fait plutôt rare. Au contraire, l'existence de lésions inflammatoires avec adénome

sera très souvent rencontrée dans la pratique courante, et cette particularité intéressante à noter, a été signalée dans tous les traités de parasitologie.

Enfin, nous avons l'impression que ce cas se rapproche bien du cas d'un malade de Askanazy, qui est mort de maladie de cœur et qui était, en même temps, atteint de distomatose due à *Opisthorchis folineus*. Il se rapproche également des cas de chats et de chiens infectés, par ce même auteur, expérimentalement, avec *Idus Melanodus*. D'autre part, nous trouvons encore qu'il ressemble à la deuxième préparation de lésions provoquées (foie du mouton, parasité par *Dicrocoelium lanceatum*, pp. 28, *in* Distomatose à *Fasciola hepatica*, thèse Lyon, 1916), étudiée par Taufflieb.

CHAPITRE III

Etude des cas humains à *Fasciola hepatica*

La *Fasciola hepatica* est une douve qui infeste surtout l'animal. Chez l'homme on ne l'a observée qu'accidentellement. D'autre part, nombre de cas chez l'homme ne sont que des trouvailles d'autopsie. C'est que chez l'homme l'infestation par *Fasciola hepatica* est rarement massive. La symptomatologie qu'elle détermine chez l'animal peut manquer totalement chez l'homme ou n'être qu'ébauchée, de sorte qu'elle échappe souvent à l'investigation du médecin. D'après les auteurs classiques, la lésion qu'elle détermine chez l'homme est absolument identique à celle de chez l'animal : aucune différence n'existe, peut-on dire, sinon le degré de l'infestation.

Voici la liste des cas de distomatose hépatique que nous fournit la littérature médicale.

Dans l'ancien temps, Malpighi (1697), Bidloo (1698) et Pierre Borel (1715), ont observé la présence du parasite dans les canaux biliaires sans détails précis en

ce qui concerne les espèces de douves et de lésions qu'elles provoquent.

(1) Pallas (naturaliste russe), en 1760, a trouvé à l'amphithéâtre d'anatomie une *Fasciola hepatica* dans le cadavre d'une femme (Berlin). Découverte d'autopsie.

(2) Y. Bauhin. Une douve erratique, *Fasciola hepatica* n'ayant pas donné de symptômes. Aucun autre renseignement.

(3) Treutler (1793). Une douve erratique que l'auteur désigne sous le nom d'*Hexatyridium Venarum* trouvée dans une veine tibiale rupturée. Est-ce qu'il s'agit d'un *Dicrocoelium* ou jeune *Fasciola* ? Pas de symptômes. Leipzig.

(4) Fortassin (Fontassin pour Leuckart, Fontaine pour Kuchenmeister) en 1804, a trouvé des douves dans les voies biliaires chez un homme. Voici la phrase qu'il a écrit : « Bidloo a cru voir des douves dans le foie d'un homme, il y a longtemps que j'en ai trouvé dans les voies biliaires d'un homme ». Il s'agit de *Fasciola hepatica*.

(5) Breda (1807) a signalé des douves erratiques (*Fasciola hepatica*) « dans une veine au cours d'une saignée chez une nonne ».

(1) Frank (1821) a observé chez un enfant de 5 ans mort après 6 mois de maladie (fièvre, douleurs hépatiques, vomissements, diarrhée, jamais d'ictère) 5 douves vivantes en peloton dans le canal hépatique. C'est une observation rapportée de l'hôpital de Milan. Elle est incomplète comme la description du parasite, mais ce sont certainement des douves, d'après R. Blanchard,

(7) Menlis (1825) (1821, d'après Blanchard) a observé un cas dont l'authenticité est discutée par Leuckart et Kuchenmeister, mais certaine pour R. Blanchard. Il s'agissait d'une femme de 31 ans qui vomit des douves vivantes au milieu de sang coagulé. Quelque temps après, d'autres sont rendues par l'anus. L'année suivante, on observe de l'ictère, tuméfaction et douleur de l'abdomen, toux, dyspnée, de nouveaux vomissements contiennent des distomes. Au total, on compte 50 *D. lanceatum* et plusieurs *F. hepatica* qui étaient expulsées. La guérison semble incomplète. Guérison.

(8) Folinea (1833). « Delle Chiaje assure que le distomum hepaticum a été vu deux fois dans le sang d'individus tuberculeux par Folinea, comme Gallo et Civinini le lui ont affirmé. » On ne sait s'il s'agit de *F. hepatica*, de *L. lanceatum* ou même de Planaires (Raillet).

Delle Chiaje lui-même a décrit un hexathyridium pinguicola dans un nodule périovarien trouvé à l'autopsie d'une femme morte après un accouchement. Rudolphie n'y vit qu'un corps noir sans organisation.

(9) Duval (1842) a trouvé 6 *F. hepatica* dans la veine porte à l'autopsie d'un homme de 49 ans qui ne s'était jamais plaint de rien. Il s'agit des douves erratiques (Rennes). Découverte d'autopsie.

(10) Vital (1845) a trouvé une *F. hepatica* vivante dans le sang veineux d'un Maltais mort de pleuropneumonie (Constantine). Découverte d'autopsie.

(11) Giesker et Frey (1850) ont observé un cas de deux jeunes *F. hepatica* trouvées dans une tumeur

sous-cutanée, indolore et non fluctuante de la plante du pied (Zurich).

(12) Portridge (1852). Cas rapporté par Budd, qui assistait à l'autopsie où fut trouvée une *F. hepatica* dans la vésicule biliaire. Le parasite n'avait déterminé aucun symptôme. Londres (King's College de Middlesex). Découverte d'autopsie.

(13) Dionis des Carrières (1857). Cas cité par Davaine en 1877. Il s'agissait d'une douve, *F. hepatica*, erratique, trouvée dans une tumeur très douloureuse, de la grosseur d'un œuf de pigeon, située dans l'hypochondre droit. Le malade avait habité longtemps la région marécageuse de Constantine.

(14) Fox (1857). Il s'agissait d'un marin de 38 ans qui portait un abcès de la grosseur d'une petite noix, situé derrière l'oreille. L'abcès s'ouvre, et une *F. hepatica* en est extraie. Topsham (Devonshire).

(15) Penn Harris (1857). (Il s'agit peut-être d'une mystification, d'après R. Blanchard.) Douve erratique trouvée dans une tumeur sous-cutanée de l'occiput, de la grosseur d'une orange. On aurait trouvé 6 *F. hepatica* mortes (Liverpool).

(16) Kratta (Katner pour Leuckart). Diesing rapporte que, d'après les dires de Jos et Kratter, la douve serait très commune chez l'homme dans les régions riveraines de la Narenta (Basse-Dalmatie).

(17) Lambl (1859) a découvert dans un foie d'Italien mort de pleurésie purulente une *F. hepatica*, n'ayant déterminé aucun symptôme (Prague). Découverte d'autopsie.

(18) Biermer (1863). Il s'agissait d'un soldat suisse

âgé de 43 ans, venant de Sumatra, ayant été pris d'ictère au retour. A l'hôpital, on constate des vomissements, frissons, gastralgie, fièvre (40°), douleurs hépatiques, le foie n'est pas gros. Ictère grave. Mort. A l'autopsie, une seule *F. hepatica* est trouvée dans le canal cholédoque, le canal hépatique est transformé en un cordon plein (Berne). Mort causée par le parasite.

(19) Mac Connel. C'est un cas rapporté par Mosler et Peiper. Des *F. hepatica* et *D. lanceatum* auraient été trouvés dans le foie d'un Chinois.

(20) Wyss (1868). Chez une femme de 33 ans, morte d'intoxication, l'autopsie montre une *F. hepatica* dans le cholédoque. Aucun symptôme n'avait été noté du côté du foie (Breslau). Découverte d'autopsie.

(21) Wirchow et Klebs (1869). Wirchow a observé avec Klebs, son assistant, à l'autopsie d'un typhique, deux *F. hepatica* dans les canaux biliaires (Berlin). Découverte d'autopsie.

(22) Murchison (1877). Un homme de 39 ans a des signes de rétention biliaire. On a noté de l'ictère, de l'ascite, un foie un peu gros, des urines foncées. Le malade mourut au bout de trois ans. On a trouvé une *F. hepatica* dans le foie (Londres). Mort causée par le parasite.

(23) Prunac (1879). Une femme de 31 ans, malade depuis 3 ans, se plaint de troubles digestifs, hématuries, fréquentes douleurs épigastriques, mœlena. On diagnostique un ulcère de l'estomac, lorsque deux *F. hepatica* vivantes sont expulsées dans des vomissements. A la suite d'un purgatif, les matières fécales contiennent un *tenia* et des douves. On en compte

une cinquantaine. Le mois suivant deux nouveaux distomes sont encore vomis. Guérison (Paris).

(24) Wilson (1879). Une *F. hepatica* est trouvée dans la chemise d'une malade (jeune fille de 16 ans) qui se plaignait de troubles gastriques et de douleurs internes. Cette douve aurait été expulsée par l'anus à l'insu de la malade comme un anneau de *tœnia* (Angleterre).

(25) (1881). Cas rapporté par Zaslein qui trouva, à l'autopsie, une jeune douve *F. hepatica* dans le cholédoque. Aucun symptôme n'avait été noté (Bâle). Découverte d'autopsie.

(26) Humble et Lush (1881). On diagnostique chez un laboureur de 52 ans, un cancer de l'estomac et du foie (vomissements incoercibles, douleurs, etc...). Mort en six mois. A l'autopsie 26 *F. hepatica* sont trouvées dans les canaux biliaires (Dorset County Hospital, Londres). Mort causée par le parasite.

(27) Allen (1881). Il a observé trois cas de distomatose hépatique à *F. hepatica*. Une fois 7 douves, et deux fois un seul parasite. Dans deux cas, il y avait un abcès du foie (Australie).

(28) Peroncito (1881) signale qu'en étudiant l'anémie pernicieuse des mineurs, chez les ouvriers travaillant à la construction du tunnel du St-Gothard, il a trouvé plusieurs fois des œufs de *F. hepatica* et de *D. lanceatum* dans les matières fécales. Ces œufs coexistaient avec ceux de l'ankylostome, et le tableau clinique était celui de l'anémie des mineurs sans aucun signe pouvant faire penser à la distomatose.

(29) Leuckart. Cas cité par Leuckart sans détails. Il

était « relaté dans un journal militaire prussien ». Le parasite n'aurait donné aucun symptôme.

(30) Boström (1883). Un homme de 65 ans, ayant longtemps travaillé à la construction du canal du Main au Danube, se plaint de douleurs abdominales. Le foie est gros et sensible, il y a de l'ictère. Mort par pneumonie (?) On trouve une *F. hepatica* dans le canal hépatique. Clinique d'Orlengen (Allemagne). Mort causée par le parasite.

(31) R. Blanchard trouve un cas de *F. hepatica* conservée au Museo Ferdinando Maximilliano, à Trieste. Il s'agit d'un foie humain douvé par *F. hepatica*. Il aurait été rapporté de Russie. Le parasite est coloré au carmin, dont l'emploi remonte à 1858; ce cas est donc certainement postérieur à cette date.

(32) Sagarra (1890). Un paysan de 42 ans est pris de diarrhée, anasarque, douleurs hépatiques; pendant quatre mois, le diagnostic reste en suspens. Puis à la suite d'un purgatif, quatre *F. hepatica* sont expulsées. Un ictère apparaît, l'anasarque augmente, les matières fécales contiennent des œufs de distomes. Mort au bout de dix-huit mois. L'autopsie manque. D'après Duffek. C'est le premier cas de distomatose hépatique où l'infection ait été diagnostiquée pendant la vie du malade. Valladolid (Espagne). Mort causée par le parasite.

(33) Malherbe (1898). Douve erratique (coexistant peut-être avec des douves dans le foie). Il s'agissait d'une jeune fille de 23 ans qui a un abcès sous-cutané à l'épaule gauche, diagnostiqué tuberculeux. Une incision donne issue à une *F. hepatica*. Quelques mois

auparavant, une grosseur analogue s'était développée au flanc droit. Elle s'affaissa spontanément; on note du subictère (Paris).

(34) Duffek (1902). Il s'agit d'une servante de 20 ans, pour laquelle on croit à de la lithiase biliaire (vomissements, ictère, biliurie, région hépatique douloureuse, vésicule sensible). La malade meurt au bout de trois mois. A l'autopsie l'abcès multiple du foie, avec cholecystite et angiocholite. Le foie contient 20 *F. hepatica*, l'estomac 5, la vésicule biliaire, le duodénum, au total 50 douves. Dégénérescence graisseuse du foie et du rein. Péritonite. Il y avait eu trois mois auparavant des inondations dans la région (Cilli). Mort causée par le parasite.

(35) Gubler. Cas cité par Duffek. Tumeur de la grosseur d'un œuf de pigeon, située dans l'hypocondre droit et contenant un *F. hepatica*. Aucun autre renseignement.

(36) Blanchod (1902). Découvre fortuitement des *F. hepatica* dans un foie à une autopsie. Aucun symptôme. (Lausanne). Découverte d'autopsie.

(37) Gluzinski (1909). Quelques *F. hepatica* trouvées dans les voies biliaires, ayant déterminé une anémie grave.

(38) Ward-R. Gordon (1911). Un homme se plaint d'« indigestions » datant de trois mois. Pesanteur dans la région hépatique. Après les repas, fièvre, teint jaunâtre. Le foie n'est pas gros, l'abdomen est un peu distendu; on pense à la tuberculose péritonéale. L'examen des fécès montre des œufs de *F. hepatica*. De plus, on note des éosinophilies sanguines de 37 % à

55 %. Bien que les œufs persistent dans les matières fécales, le malade va mieux et est perdu de vue au bout de six mois. Hôpital de Tunbridge. Guérison incomplète.

(39) Baur et Témoin (1912). Une douve erratique rencontrée dans une tumeur opérée de la petite courbure de l'estomac, chez une femme. On avait pensé à un néoplasme de l'estomac. Eosinophilie sanguine, 20 %. Il s'agit d'une douve jeune sans tube digestif, ni organes génitaux permettant de la classer exactement. La malade habitait une région où la distomatose était particulièrement répandue cette année-là (Bourges).

(40) Dambrin (1912). Douve erratique. Une tumeur de la grosseur d'une noix située dans le grand droit de l'abdomen est ouverte, une *F. hepatica* jeune s'en échappe. Il s'agit d'un homme de 38 ans qui avait eu 8 mois auparavant des douleurs dans l'hypocondre droit (Toulouse).

(41) Angel H. Roffo (1913). Chez un Arabe de 27 ans, on fait les diagnostics de scorbut avec hépatisme, puis scorbut et typhoïde. On note de la fièvre à 40°, du purpura, du subictère. A l'autopsie : cirrhose atrophique et angiocholite. On trouve 25 *F. hepatica* dans les canaux biliaires. Des œufs sont retrouvés dans les matières fécales. Dégénérescence graisseuse du foie (Buenos-Aires). Mort causée par le parasite.

Feuvrier-Laforêt (Contribution à l'étude des maladies à trématodes(thèse Paris, 190), a signalé 2 cas de *Fasciola hepatica* rapportés par Gaide chez des soldats du Tonkin.

A. Rowa a trouvé un cas à Honolulu d'après Wardell Stiles.

Le docteur Guyot a noté un cas de *Fasciola hepatica* trouvé dans les vomissements d'une malade, dans la Haute-Marne, pendant la grande épizootie de 1910.

Enfin, R. Blanchard a mentionné 20 cas authentiques dus à *Fasciola hepatica* chez l'homme. D'après Ernest Carrol Faust de *Peking Union Medical College* (1923), deux cas auraient été signalés en Indo-Chine, un cas au Japon et un cas en Chine. Ce dernier cas a été découvert à Amoy (Foukien).

Certès, il y aurait beaucoup d'observations, si l'on avait voulu dépister dans tous les coins de la médecine du monde. Malheureusement, il est impossible de trouver un renseignement détaillé et précis sur tous ces cas signalés par ces divers auteurs.

Peu importe, contentons-nous d'examiner les cas observés dans la liste. Dans 43 cas (nous comptons 3 cas pour l'observation d'Allen), nous trouvons 26 cas de *Fasciola hepatica* à localisation normale, c'est-à-dire, au niveau du foie et des voies biliaires. Et parmi ces 26 cas, il y a 14 cas qui ont donné des symptômes, soit du côté du foie, soit du côté du tube digestif; plus rarement, on constate une simple anémie (nous avons un seul cas de Gluzinski). Nous trouvons, en outre, que 10 sur 43 cas de malades (soit 23 %) étaient porteurs sains de douves. Ceci prouve que les douves du foie peuvent irriter l'organisme à bas bruit, sans signes généraux manifestes. Nous trouvons également qu'il existe un assez grand nombre de cas chez l'homme de douves erratiques dus à *Fasciola hepatica*.

Parmi ces 43 cas, nous constatons 14 cas (soit 32 %) de douves erratiques dus à *Fasciola hepatica*. Et parmi ces douves erratiques, il y a 8 cas de sous-cutané et 4 cas seulement se localisent dans la veine, soit dans la veine porte, soit dans les veines périphériques. A signaler, trois cas de l'infestation mixte due à la fois à *Fasciola hepatica* et *D. lanceatum*.

Il y aurait beaucoup moins d'infections par *D. lanceatum* chez l'homme. D'après Taufflieb (*Distomatose à Fasciola hepatica* chez l'homme et chez l'animal, thèse Lyon, 1916), dans 56 cas qu'il a étudiés, il n'existe que 7 cas, soit 12 % dus à *D. lanceatum* et 36 cas, soit 68 % de ces cas, sont dus à *Fasciola hepatica* (y compris de *Fasciola hepatica* erratique). Donc, l'infestation chez l'homme par la petite douve sinon négligeable est peu importante et insignifiante. Au contraire, l'infestation chez l'homme due à la grande douve serait beaucoup plus importante et assez sérieuse pour mériter d'attirer l'attention des médecins. Il est tout au moins évident que ces parasites chez l'homme, s'ils ne déterminent pas de maladie aiguë, peuvent déterminer des maladies chroniques par l'irritation légère mais répétée, pouvant même aboutir à la véritable néoformation. On peut se demander si la plupart des cas d'adénome solitaire du foie chez l'homme ne doivent pas relever de la cause du parasitisme ignoré. C'est une question qui sera intéressante à étudier.

Quoique nous ne constatons pas dans la plupart des cas de lésions déterminées par les douves chez l'homme, mais nous pouvons dire qu'après les données

statistiques établies ci-dessus (14 ur 26 cas à localisation hépatique de la douve avaient donné des symptômes plus ou moins accusés, et 10 sur 26 cas sont les découvertes d'autopsie du malade), dans plus de la moitié des cas, ce sont des hépatites aiguë ou subaiguë, et dans 23 % des cas ce sont des hépatites latentes à lésions discrètes ou même sans hépatite à proprement parler.

Voici ce que disait Gordon R. Ward (*Bristish Medic. Journal*, 22 avril 1911) : « La modification principale du foie est caractérisée par la dilatation du canal biliaire qui augmente considérablement ses calibres. Les parois du canal montrent une prolifération de l'épithélium, formant une petite tumeur papillomateuse. En dehors de lésions hyperplasiques du canal, on constate des lésions inflammatoires et l'accumulation de cellules éosinophiles, généralement très marquée d'après Brumpt. Dans le dernier stade, la prolifération du tissu conjonctif pousse à l'extrême, et on pouvait rencontrer des processus calcifiants. Un cas est noté avec une vésicule complètement calcifiée, grosse comme un œuf de poule, contenant une demi-douzaine de douves. L'inflammation se propage et étend de tous côtés dans l'intérieur des tissus hépatiques, il résulte naturellement une sorte de production pyogénique et formation d'abcès. Le foie montre une périhépatite extensive... La cirrhose peut arriver à un degré très marqué. Il existe souvent des lésions à distance. Le tube digestif peut montrer une légère altération ou une poussée catarrhale congestive, même de l'ulcération. »

Il est assez difficile de décrire une lésion caractéristique dans les cas humains, car il nous manque des observations bien précises et bien détaillées. Si nous retenons simplement les faits observés, nous voyons que, d'après les cas constatés, il ressort la déduction suivante :

1° Dans la plupart des cas à l'autopsie, on ne trouve que quelques douves;

2° Dans deux cas seulement, on trouve les douves plus abondantes et des lésions semblables à celles observées chez les animaux. Par exemple, dans le cas de Duffek, les lésions sont des abcès multiples du foie avec angiocholite et cholécystite. De plus, on trouve 50 douves, dont 20 sont situées dans le foie. Dans le cas de Augel-H. Roffo les lésions sont une cirrhose atrophique et une angiocholite, 25 *Fasciola hepatica* dans les canaux biliaires, dégénérescence graisseuse du foie;

3° Nous ne trouvons aucun cas de néoplasme dans ces observations. C'est parce que l'infection n'est pas assez prolongée pour que l'irritation soit suffisamment répétée pour provoquer la tumeur. C'est parce qu'aussi l'infestation n'est pas massive comme chez les moutons par exemple, qu'elle n'arrive dans aucun cas à provoquer une rétention notable de bile et la dilatation de canaux biliaires.

Peut-être, il y a des facteurs spécifiques surajoutés que nous ignorons complètement (nature de toxine, sécrétée par les douves, différence de virus, différents états humoraux individuels, différents sols, etc...)

CHAPITRE IV

Etude des lésions provoquées sur le foie chez l'animal et chez l'homme par les autres douves du foie (Dicrocoelium, opisthorchis, clonorchis, etc...)

Les autres douves du foie, quoique en général plus petites que la grande douve, jouent un rôle absolument identique à cette dernière, et les lésions qu'elles provoquent soit chez l'animal, soit chez l'homme sont identiques entre elles et comparables avec celles produites par les grandes douves. Aussi, dans ce chapitre, nous faisons une étude ensemble des lésions provoquées par chaque espèce de douves.

Pour faciliter la description, nous procédons pas à pas à l'analyse des lésions depuis l'inflammation simple jusqu'au néoplasme malin comme dans l'étude des lésions provoquées par la grande douve dans le chapitre précédent.

a) Inflammation simple

Les lésions sont identiques à celles que nous avons constatées chez les grandes douves. Elles ont toujours commencé par l'oblitération des canaux biliaires, suivie de dilatation et en même temps d'infiltration locale de leucocytes poly et mono-nucléaires neutrophiles et surtout éosinophiles. L'aspect du foie dans tous les cas est la congestion et l'hypertrophie notable. Le volume du foie est augmenté si considérablement qu'il peut atteindre souvent plusieurs kilogrammes. C'est ainsi que M. Moty (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1909, p. 542), a présenté à la Société de Biologie un foie pesant plus de 4 kilos, provenant d'un Annamite atteint d'un *Opisthorchis sinensis*. A l'examen macroscopique, on voit sur la surface du foie des traînées blanchâtres, sillonnées sur une masse rouge qu'il s'agit de lésions dues à la petite douve. Cet aspect est identique à celui que nous pouvons observer dans certains cas provoqués par la grande douve. Mais s'il s'agit de foie douvé par *clonorchis*, on voit des vésicules blanches qui représentent, comme les cas précédents, des tronçons des canaux biliaires distendus. Si nous pratiquons une coupe et examinons microscopiquement, nous retrouvons ici de mêmes lésions que dans le cas de la grande douve, de profondes modifications des canaux biliaires qui se présentent sous forme de nombreuses cavités dilatées, à parois épaisses et plus ou moins sclérosées. L'épithélium, sous forme de l'anneau plus ou moins irrégulier,

est entouré par les leucocytes, mais il n'y a pas de néoformations du tissu épithélial. Dans les cavités dilatées, on retrouve ici de nombreux parasites mêlés avec les œufs et les bouchons muqueux inégalement répartis. Tout autour de la couche épithéliale, il existe une large bande de tissu fibreux qui s'infiltré profondément dans le parenchyme en s'unissant avec le tissu conjonctif périveineux de la veine centrale ou sushépatique. Les cellules hépatiques sont ainsi enclavées profondément dans les tissus sclérosés. Il résulte la cirrhose que nous avons vu, décrite à propos de la grande douve.

Dans toute inflammation, le processus sclérosant du tissu péricanalulaire ne manque jamais, et cette sclérose semble progresser toujours et s'accroître constamment, envahissant ainsi de proche en proche les éléments nobles du tissu. Lorsque les éléments nobles sont tous envahis et détruits, il arrive qu'il se produit des placards scléaux, quelquefois très larges, formés par l'accolement de plusieurs canicules dépourvues de parenchyme. Lorsque l'inflammation est très ancienne, tout l'épithélium sera détruit et l'on ne pourra le reconnaître si l'on ne fait pas un examen soigneux de ses débris détachés.

b) Tumeur bénigne

L'épithélium s'hypertrophie considérablement. Les glandes s'allongent et se plissent en donnant sous la coupe de multiples petites cavités plus ou moins

complètes qui entourent la grande cavité que représente ici la coupe de canal biliaire. L'aspect est tout à fait identique de l'adénome biliaire des grandes douves. La couche sous-muqueuse reste longtemps intacte, mais elle est hypertrophiée en même temps que le tissu épithélial. Les cellules épithéliales ne montrent pas de mitose. Il est intéressant de constater la présence en même temps des lésions adénomateuses, des lésions inflammatoires telle que la cirrhose, atrophie de la cellule hépatique consécutive, qui peut dégénérer en graisseuse, granulo-graisseuse ou pigmentaire. Dans certains cas, la destruction du tissu hépatique permet la formation d'angiome. Ce type d'adénome, dû à l'irritation chronique de la douve, est signalé par tous les auteurs qui ont étudié les lésions provoquées par les douves. Le *dicrocelium* provoque des lésions adénomateuses chez les moutons et les bœufs. L'*opisthorcis* provoque, de même, des lésions chez le chat et le chien aussi bien que chez l'homme dans les régions infestées de Sibérie, Russie et Prusse Orientale. (Asknazy a consacré, à ces dernières, une étude très détaillée.)

Il sera plus souvent donné encore de voir des lésions adénomateuses du foie douvé par *clonorchis*. Katsurada et Blanchard, qui ont bien étudié les lésions produites par cette dernière douve, ont mentionné indubitablement de pareilles lésions.

Voici deux cas de lésions du foie déterminées par la présence de *clonorchis-sinensis* dans les foies des Annamites, d'après Léger. A noter d'abord que, dans ces cas observés, les lésions adénomateuses plus ou

moins typiques accompagnent toujours des lésions inflammatoires. Nous ne trouvons jamais des adénomes pures. A noter également que ces deux pièces examinées ont appartenu à deux malades qui étaient en même temps impaludés. Donc, les lésions provoquées ne sont plus caractéristiques. Néanmoins, il n'est pas inutile de les reproduire.

« Les coupes de foie montrent de profondes modifications des canaux biliaires qui contiennent des douves ; non seulement ces canaux sont dilatés au point que leur diamètre atteint 4 ou 5 millimètres et même plus, mais encore ils ont subi les modifications histologiques suivantes de leurs parois. La muqueuse est considérablement épaissie, sinueuse, anfractueuse. L'épithélium de revêtement est formé par des cellules cylindriques, hautes à plateau, discontinues et desquamées par places. La hauteur des cellules est telle qu'elle peut mesurer jusqu'à 63 u. à 68 u. ; ces cellules ont un noyau basal allongé. Entre elles, on peut voir quelques leucocytes polynuclés qui émigrent. Ces cellules épithéliales ne montrent pas de mitose.

« Ces canaux biliaires, infestés par les douves, sont hérissés de saillies villeuses, papillomateuses, formées par la muqueuse des voies biliaires dilatées et irritée. Il y a là des digitations du tissu conjonctif, formant de longues papilles ne mesurant pas moins de 134 u. Leur épaisseur peut être très minime (18 u. tout au plus). Ces papilles se limitent nettement à la couche épithéliale, qui est supportée par une membrane basale paraissant due à une condensation du cytoplasme des cellules. Le tissu de ces papilles est cons-

titué par des cellules conjonctives jeunes, ovalaires, et par des capillaires sanguins extrêmement minces. Ça et là, on trouve épars quelques leucocytes polynucléés et quelques lymphocytes.

« Toute l'épaisseur de la paroi est formée par un tissu conjonctif dense, dans lequel sont emprisonnés soit des culs-de-sac de revêtement épithélial, soit des productions glandulaires, pénétrant profondément jusqu'à 180 à 120 u. Il s'agit ici de glandes acineuses, en grappes irrégulières, très nombreuses. Ces glandes sont comme étouffées par place par la réaction conjonctive de la paroi. Leurs cellules ne montrent pas de mitose.

« Le tissu fibreux du chorion est en réaction fibroblastique. Il est flanqué extérieurement de quelques faisceaux de fibres musculaires lisses à disposition concentrique, débordés par le tissu fibreux. La vascularisation de ces conduits biliaires est médiocre ; il n'existe nulle part de grosses ectasies sanguines.

« L'espace porte, auquel appartiennent ces conduites, est en réaction fibreuse. On y trouve, ça et là, des groupes de néo-canalicules. Il existe des segments de l'espace porte qui sont bourrés de cellules lymphocytoïdes. Ces phénomènes inflammatoires se retrouvent jusque dans l'interstice de lobules voisins.

« Dans l'intimité du foie, on remarque des trainées et des flots de tissu inflammatoire sous la forme lymphoïde, autour des vaisseaux, voire même autour des veines sushépatiques. Ces divers foyers lymphoïdes montrent quelques cellules plasmatiques, quelques

macrophages volumineux et de très rares leucocytes polynucléés.

« On trouve une douve de Chine dans l'un des conduits biliaires et l'on n'a pas de peine à trouver des œufs de douves dans la lumière des conduits biliaires contenant des parasites adultes ».

Dans cette observation, qui est si bien prise, nous trouvons un tableau de l'adénome et la cirrhose.

Une autre pièce, observée chez un autre Annamite mort d'accès pernicieux, est caractérisée par des lésions analogues à celles du cas précédent. On a toujours les deux aspects à la fois, et côte à côte, comme s'il y avait quelque chose qui les lie ensemble : c'est la réaction néoplasique et les réactions inflammatoires qui marchent de pair. Dans la seconde pièce, l'état adénomateux est encore plus accentué. Les cavités sont beaucoup plus grandes et assez nombreuses que l'on a l'impression qu'il s'agit d'un adénome polikystique. Mais, dans cette pièce, les lésions seront encore moins typiques, puisqu'il a été signalé la présence de nombreuses bactéries.

Les lésions papillomateuses et adénomateuses, diffuses des canaux biliaires, avaient été signalées par Natan-Larrier, en 1909. Elles sont dues par la présence d'œufs du parasite inclus dans les épithéliums de la muqueuse du canal.

Askanazy avait trouvé à l'autopsie d'un malade mort d'une maladie du cœur et atteint en même temps de distomatose aussi par opisthorcis felineus, des lésions néoplasiques des canaux biliaires, caractérisées par une prolifération adénomateuse intense des

tissus épithéliaux, avec des ébauches de désordres cellulaires qui dépassent de leurs limites propres et font diffuser, dans la couche profonde sous-jacente, processus manifestement envahissant d'une tumeur maligne.

c) Réactions néoplasiques malignes

Il s'agit ici de la diffusion de la prolifération épithéliale dans la profondeur de la couche sous-muqueuse et musculaire. Nous avons la même formation et la même diversité de l'aspect anatomique sur lesquelles nous avons maintes fois insisté dans le cas des lésions provoquées par *Fasciola hepatica*. Nous pouvons avoir, comme dans le cas précédemment étudié, trois ou quatre formes différentes, selon le groupement des cellules épithéliales de telle ou telle manière. On peut rencontrer, dans une même préparation des formes typiques, métatypique et atypique. La Forme Typique, avons-nous écrit dans le chapitre précédent, est caractérisée par la présence de formation en circle ou en vésicule de cellules épithéliales, au sein du tissu conjonctif proliférant. Ce sont des multiples des glandes normales à différents calibres, groupés par place en certain nombre. Les cellules épithéliales sont, ici aussi, des éléments très capricieux. Elles se groupent plus ou moins régulièrement, en déformant plus ou moins la vésicule. Cette dernière peut être formée par une seule assise

de cellules épithéliales ou quelquefois deux et même davantage. Mais elle peut aussi faire défaut en un point et le cercle sera incomplet. La vésicule même peut être la cause de variations infinies. Elle peut être très grande ou très petite. Dans la première, elle forme un véritable kyste. La cellule épithéliale est souvent très modifiée, elle peut être sous forme polyédrique ou cubique.

Dans la forme atypique, on retrouve de même la formation trabéculaire diffuse ou en boyaux pleins à contour irrégulier. Cette dernière variété est plus fréquemment rencontrée dans la tumeur primitive du foie chez l'homme. Les cellules épithéliales sont en état de désordre externe.

Elles se groupent n'importe où et n'importe de quelle façon. Le stroma est hypertrophié considérablement. Dans le milieu du stroma proliféré, on voit çà et là des capillaires néoformés. Ces néovascularisations se traduisent, en général, l'activité de cellules épithéliales et de tissus conjonctifs qui, en se multipliant d'une façon délimitante, produisent une sorte de tumeur plutôt fibro-épithéliale que l'épithélioma pur. Dans cette forme, les cellules sont plus souvent en mitose.

Chez l'homme, aussi bien que chez l'animal, il est démontré aujourd'hui que la tumeur qualifiée maligne est une tumeur histologiquement ni typique, ni atypique. Sur une coupe, on trouve à la fois la formation vésiculaire et la formation en boyau plein. Peut-être dans une même pièce, on peut trouver, isolément dans certaine zone, des cellules se groupant

d'une façon tout à fait atypique ou typique. Mais il existe des zones de transition entre les deux. Chez l'homme, aussi bien que chez l'animal, les lésions déterminées par la présence des douves du foie sont très complexes. La complexité est liée avec la présence plus ou moins prolongée des douves. Plus l'infestation sera ancienne, plus l'on aura des chances de retrouver des diverses lésions, telles que la réaction inflammatoire et tous les degrés de la réaction néoplasique. Ces faits indéniables et très intéressants à constater ont été démontrés dans tous les traités de Parasitologie.

Les mêmes caractères anatomiques ont été reproduits expérimentalement par Askanazy qui, en infestant le chat et le chien, a pu retrouver ces mêmes lésions si caractéristiques. Faits importants à remarquer, après l'expérience de cet auteur, la prolifération du tissu épithélial se manifeste à la fois aux canaux biliaires du foie et du pancréas. Si bien que ce dernier peut être envahi très précocement, et la manifestation symptomatique de la tumeur, telle que la congestion, l'hypertrophie consécutive, l'état adénomateux et la dégénérescence carcinomateuse, au lieu de se manifester au foie, se manifestera à côté, au pancréas. Cet auteur a retrouvé ces mêmes lésions chez les pêcheurs dans la région baltique, autour de la vaste lagune de Kurisch Haff, et il a démontré que ces mêmes lésions étaient très fréquemment observées chez ces habitants qui sont infestés constamment par *Opisthorchis felinus*. Nous avons cité un cas des malades de Askanazy, qui était mort de maladie du

cœur et qui était atteint en même temps de distomatose hépatique. Dans ce cas, sur lequel nous avons insisté à propos de l'étude de l'adénome, il existe un processus adénomateux intense s'accompagnant de désordres cellulaires et d'envahissement de tissu épithélial dans la couche profonde, si bien que l'on peut dire qu'il s'agit, non pas d'un adénome pur, mais d'une ébauche d'épithélioma.

On trouve assez rarement des tumeurs primitives du foie chez l'homme. Ces tumeurs sont le plus souvent des trouvailles de l'autopsie. On a décrit sous les noms divers de tumeurs solitaires : adénome trabéculaire ou vésiculaire ou tabeculo-vésiculaire, ou encore tumeur carcinomateuse, etc... Mais on n'a aucune notion au point de vue de la pathogénie. Les parasites ou les douves, qui provoquent les tumeurs, sont longtemps disparus. Car, il est démontré aujourd'hui que les parasites ne se voient guère qu'au début de l'infestation et qu'ils seront les premiers victimes lors du développement de la tumeur.

On a signalé de petits foyers de carcinomes primitifs du foie, particulièrement dans la région, près de Cluj, en Transylvanie, en Afrique du Sud, au Japon, etc... et l'on a trouvé également que, dans ces régions, les maladies à Trématodes sont excessivement fréquentes.

Katsurada, en étudiant 72 cas de lésions du foie chez l'homme provoquées par la présence de *Clonorchis endemicus*, a trouvé 2 cas de carcinome, soit 28 % des cas.

La cirrhose du foie, provoquée par la douve, semble

jouer un rôle important dans le développement du cancer. Il est très possible qu'elle crée un état précancéreux qui favorise la prolifération tissulaire. Nous avons noté déjà l'existence constante et côte à côte de lésions néoplasiques et de lésions inflammatoires. Notons seulement qu'en Chine, au Japon et dans l'Inde (surtout à Madras) la relation entre la cirrhose et le carcinome primitif du foie est bien connue.

Voici un cas intéressant de carcinome du foie dû à *Opisthorchis sinensis*, publié par Watson Wemyss (*Edinburg Medical Journal*, 1919, t. XXII, p. 103.)

« Il s'agit d'un tirailleur annamite qui entra à l'hôpital le 21 juillet 1918. Son âge était probablement d'environ 50 ans. L'histoire personnelle du malade est impossible à connaître, faute d'interprète. Le malade était dans un état grave et se plaignait de douleurs aux membres et dans la poitrine. Il se couchait dans le lit en fléchissant la jambe. La température était irrégulière et atteignait fréquemment 100° F. ; le pouls était environ à 120. Alternative de constipation et diarrhée. Le foie était gros, la matité élargie dans deux directions, en haut et en bas, et mou au toucher. A la base droite du poumon, un peu de crépitation. Les selles ont été examinées deux fois par Lieutenant Bentham ; on a trouvé des œufs de *Clonorchis sinensis* en énorme quantité. Pas d'autres parasites. Le malade s'affaiblissait petit à petit en se cachectisant, et mort le 20 août. A l'autopsie, rien au cœur ni aux poumons. Léger excès de liquide dans le péri-

carde. La vésicule biliaire était très distendue par la bile dans laquelle on trouvait un grand nombre de parasites. Le foie gros et dur, présentant à la surface d'innombrables petites taches blanches. Il était très adhérent au diaphragme. Dans la partie supérieure du lobe droit, il existait une tumeur de la grosseur d'une mandarine, à l'aspect blanc et dur. Il y avait un peu du pus entre le foie et le diaphragme. La section du foie, dans n'importe quel point, montrait de nombreuses douves. De même pour le pancréas. On a trouvé des ganglions indurés dans tout l'abdomen, surtout autour de la tête du pancréas. Histologiquement, la tumeur du foie était un carcinome. »

CHAPITRE V

Comment concevoir les processus pathogéniques

Après cette longue étude sur les lésions provoquées par les douves, on peut se demander s'il s'agit d'un processus inflammatoire ou d'un véritable néoplasme en évolution. Il est parfois embarrassant d'y répondre, puisque dans une même pièce de préparation, les lésions montrent qu'il existe à la fois, côte à côte, des lésions inflammatoires, lésions adénomateuses et des lésions véritablement néoplasiques bénignes ou malignes. Nous avons remarqué, au cours de l'étude de notre cas personnel, qu'il existe un véritable lien entre l'inflammation et la réaction néoplasique. Nous retenons ici ce fait si particulièrement intéressant au point de vue de la pathogénie. D'autre part, il a été démontré que les carcinomes primitifs étaient très fréquemment rencontrés chez les cirrhotiques, d'où l'expression anatomique dans le traité classique, adéno-cirrhose ou cancer avec cirrhose. Donc, le rap-

port intime entre l'inflammation et le néoplasme est indéniable, tout au moins dans les cas observés. Nous nous demandons seulement si l'inflammation se produit en même temps que le néoplasme, ou si ce dernier est survenu seulement après l'apparition de la première qui évolue ainsi vers la cicatrisation d'abord et le cancer ensuite. Cette dernière supposition est plus probable. L'observation clinique journalière nous montre que la greffe néoplasique sur un ulcère ancien est fréquent. La première ne survient que longtemps après l'évolution de ce dernier qui se transforme ainsi sournoisement vers le cancer. La théorie d'un savant lyonnais, Auguste Lumière, supposant que le cancer est une maladie cicatricielle, s'accorde bien avec cette manière de voir. Donc l'inflammation, si minime qu'elle soit, est un élément nécessaire pour constituer une condition primordiale de développement du cancer.

Tout récemment, M. le Professeur Favre et M. J. Dechaume ont particulièrement insisté sur l'importance des effets produits par l'inflammation chronique. Ces auteurs ont observé et souligné que dans l'inflammation chronique, quelle que soit la nature qui est en cause, qu'il s'agisse de la nature spécifique ou qu'il s'agisse de toute autre chose, il existe très souvent à côté du processus banal destructif d'ordre inflammatoire, de processus de reconstruction du tissu, une sorte de remaniement de cellules épithéliales plus ou moins modifiées. Et ce processus reconstructif ou néoformant, qui est surtout très marqué dans le cas de nature syphilitique, peut pousser très loin avec

une telle intensité, qu'il arrive à réaliser toutes les variétés de l'adénome classiquement décrites dans les traités. L'existence d'une telle éventualité a incité ces auteurs à différencier deux réactions morphologiquement ressemblantes, mais se distinguant par leur nature : l'adénome vrai et l'adénome inflammatoire ou l'adénome réactionnel. Ce dernier processus, d'ordre purement inflammatoire (l'expression des auteurs), ne saurait être pris comme une tumeur néoplasique sans préjudice sérieux au point de vue thérapeutique. Cette notion très intéressante, tant au point de vue d'interprétation qu'au point de vue doctrinale, est corroborée par les faits que nous voyons dans nos cas où l'adénome se développe justement au contact de lésions indiscutablement inflammatoires. Mais il nous semble que dans les faits que nous étudions, il y a quelque chose de plus, une tendance à évolution maligne, et la thèse si séduisante de M. le Professeur Favre, limitée aux néoformations de caractère bénin, n'envisage pas de tels faits.

Mais depuis l'expérience de cancer provoqué par le Professeur Fibiger, de Copenhague, nous avons, au contraire, une conclusion qui est en faveur évidemment de la première théorie. Après ses expériences, nous avons plutôt une impression que les lésions inflammatoires et les lésions néoplasiques évoluent indépendamment. Aucun lien n'existe pour ainsi dire. On a constaté, en effet, les phénomènes suivants :

1° Il n'y a pas de rapport entre l'intensité de l'inflammation et le néoplasme. Avec un minimum de lésion, on peut voir survenir le processus néoplasique

le plus malin. Certaines espèces de nématode, appartenant au groupe de trichosomes, ne provoquent aucune lésion cancéreuse et ne produisent que des lésions inflammatoires.

2° Les néoplasmes se produisent simultanément à la fois dans les cas de cancer provoqué. Il y a des groupes cellulaires ou une partie de cellules qui sont atteintes en même temps, ce qui prouve que les lésions cancéreuses provoquées ne sont pas des lésions inoculées par voisinage ; elles sont bien indépendantes les unes des autres.

3° Un fait plus curieux encore, c'est que le néoplasme se développe dans la partie saine même du tissu. Il est évident que, dans ce cas, ce n'est sûrement pas l'inflammation qui est en cause. Il n'y a aucune relation qui peut autoriser à penser à une pareille hypothèse.

4° Le néoplasme évolue longtemps après la disparition des parasites. L'inflammation, au contraire, ne continue pas à évoluer lorsque la cause est supprimée ; elle tend à se cicatriser. Si le parasite reste, l'inflammation continue et aboutit à la suppuration. Or ceci n'est que très rarement signalé dans les distomatoses du foie qui produisent le plus souvent de l'adénome et même le carcinome.

Nous pouvons donc affirmer qu'il s'agit vraiment d'un processus néoplasique, d'après la nature des lésions du foie provoquées par les douves, indépendant de toutes causes inflammatoires. Mais comment agit la douve ? Est-ce qu'il faut penser que la douve agisse comme un vecteur de micro-organisme qui

serait capable de déterminer le néoplasme ? En effet, certains auteurs tels que Borrel, Bridré et Conseil n'admettent que le rôle du virus dans la pathogénie du cancer. Ils disent que les helminthes introduisent dans l'organisme parasité des germes cancéreux. Déjà Weinberg, en faisant l'étude de cette question de helminthes porteurs de germes, a conclu qu'il ne serait pas surprenant que les parasites vermineux jouent le rôle de véhicule de virus cancéreux. Bridré, qui a fait tant de recherches sur le cancer expérimental dans le développement du sarcome du rat, provoqué par *Cysticercus fasciolaris*, émet la même opinion. Il croit que ce cysticerque transmet des microbes que nous ne connaissons pas encore aujourd'hui. Borrel, un autre éminent expérimentateur sur les sarcomes du foie de rat, va plus loin encore en introduisant un facteur nouveau : la notion spécifique du virus cancéreux. Il dit que la spécificité dépend de la nature du virus qui sera variable avec les diverses tumeurs néoplasiques et capable de donner aux cellules, constamment intoxiquées, l'évolution perpétuelle qui caractérise la cellule néoplasique. Mais ce n'est qu'une théorie qui a besoin de l'épreuve et de démonstration. Nous connaissons aujourd'hui que le rayon X et le goudron sont capables de provoquer les néoplasmes. On les utilise au laboratoire pour produire le cancer expérimental. Or, ces corps chimico-physiques sont des corps stériles. Aucun soupçon que ces corps puissent transmettre les virus ne peut exister. Donc, dans ces conditions, il sera difficile d'admettre la possibilité de la transmission de virus cancéreux par les

helminthes. Il faut incriminer surtout l'action irritante de la douve qui joue un double rôle à la fois mécanique et toxique.

a) L'irritation mécanique simple

La douve, une fois localisée dans les canaux biliaires, agit comme un corps étranger, tout simplement en oblitérant plus ou moins complètement lesdits canaux selon leur nombre et leur volume plus ou moins grand. Et cette action compressive peut être considérée comme suffisante pour produire les désordres de l'organisme et l'hypertrophie consécutive. En effet, certains auteurs ne pensent que l'action par compression mécanique comme une seule cause de l'irritation cellulaire. Parmi les plus fervents partisans de cet ordre d'idée, nous trouvons Galli-Valerio qui admet que les corps de parasites et leurs œufs agissent dans l'organisme à la manière d'un corps étranger. Il montre l'exemple de l'expérience de Martin, qui a observé la possibilité de la production néoplasique même avec des corps stériles. Pour Podwysotszki et Kässper, les matières inertes d'ordre chimique inactives jouent un très grand rôle dans la pathogénie du cancer. Il est probable que ces corps, considérés comme inertes, agissent sur les cellules et transforment des cellules apparemment normales en cellules cancéreuses. Ces cellules seraient probablement de nature différente des cellules ordinaires. Elles peu-

vent être soit les cellules embryonnaires persistantes de Cohnhein, soit les cellules séparées de leurs connexions normales de Ribbert, soit encore les cellules douées de propriétés héréditaires particulièrement susceptibles de se transformer en cellules néoplasiques. Cet ordre des cellules serait très apte à se transformer dès que la cause irritante mécanique intervient, Le mécanisme est identique et comparable au cancer de la langue des mâcheurs de bétel ou de l'épithélioma de la paroi abdominale des habitants du Kashmirs, qui est dû au petit réchaud porté sous les vêtements. (Bashford, Distribution ethnique du cancer, 1908.)

b) Irritation toxique

La douve excète des toxines qui seraient une cause de l'irritation incessante des tissus. En effet, il est démontré aujourd'hui par de nombreux auteurs (Weinberg, Léger, Sabrazès, etc...) qu'il existe, dans la distomatose hépatique, une éosinophilis locale intense. Et cette réaction éosinophilique, a dit R. Blanchard, est en quelque sorte la réponse du tissu parasité aux actions toxiques inhérentes à l'évolution de la douve. D'autre part, la présence de l'anticorps spécifique dans le sérum sanguin, mis en évidence par Paccanaro (*La Deviazione del Complemento nelle distomatosi in clinica veterinaria*, 1909, n° 1) et Weinberg (*Comptes rendus de la Société de Biologie*,

t. LXVI, 1909), montre bien pour M. Weinberg qu'il existe dans la distomatose une véritable intoxication chronique due aux substances sécrétées par les parasites du foie. Nombre d'auteurs ont pensé que cette irritation d'ordre chimiotoxique sera responsable de la prolifération néoplasique. Déjà en 1890, après l'expérience faite par Lusana, on a l'idée que les helminthes agissent sur l'organisme par la production d'une substance toxique. Depuis, de nombreux travaux pour cet ordre d'idée ont été signalés. Parmi les nombreux auteurs bien connus, il faut citer Fibiger, Letulle, Galli-Valerio. Ce dernier, qui est un partisan de la théorie de l'irritation mécanique, a pensé néanmoins à la possibilité de produire la réaction néoplasique sous l'influence de la toxine sécrétée par les parasites. Pour Letulle, il y aura deux sortes de réactions qui interviennent simultanément, c'est-à-dire une action traumatique et une action toxinique. Cette dernière action sera due, pensait-il, à une sorte de substance irritante et chimiquement indéterminée. Il croyait que les œufs de parasites étaient doués de propriétés de chimiotaxie négatif, et que les douves seules seraient capables de sécréter les toxines susceptibles de déterminer la réaction tumorale du tissu. Selon lui, la toxine restera localisée et ne produira qu'une réaction dans un rayon assez restreint autour des parasites. Après ses nombreuses expériences sur le cancer provoquées de l'estomac de la souris et du rat par la présence de *Spiroptera neoplastica*, Fibiger a émis une hypothèse analogue. Il supposait que la toxine puisse diffuser en distances et agisse même

loin du tissu. Il pensait également à l'existence de la spécificité des toxines de parasites vermineux, comme Borrel pour spécificité de virus. Il réfutait catégoriquement l'existence de virus cancéreux qui est, pour Borel, la seule cause possible de l'origine du cancer.

Et alors, il remplaça le nom de virus spécifique par la toxine spécifique. Il disait que l'expression de virus ne serait pas autre chose que l'expression de toxine de nature différente, suivant les parasites à considérer, et il nous montre l'exemple où le *Spiroptera neoplastica* et *Cysticercus fasciolaris* déterminent chacun des réactions différentes vis-à-vis des tissus.

Ch. Garin attribuait à la salive de parasite une action importante sur le tissu. Il suppose que cette espèce de salive était douée d'une propriété chimiquement active comme une sorte de dissolvant puissant qui, au moindre contact avec le tissu animal, faisait fondre celui-ci. Ainsi donc, s'explique la plupart des phénomènes physico-chimiques que produit la douve sur nos tissus. Il a décrit en 1913 : « Ce qui captive davantage encore que l'étude des procédés mécaniques mis en œuvre par les nématodes pour trouver la muqueuse intestinale, c'est l'étude de leurs procédés chimiques pour arriver aux mêmes fins, et il n'est pas sans intérêt d'apprendre que certains parasites, faiblement armés et dont l'appareil buccal semble anodin, peuvent creuser la paroi du tube digestif en dissolvant de proche en proche les tissus qu'ils rencontrent, dans une salive digérante qu'ils expectorent sans cesse ». Le travail assez récent de Simonin (Thèse, Nancy, 1920) nous apporte, sur cette

intéressante question de l'action de toxine parasitaire sur le tissu, un très sérieux appoint. Cet expérimentateur considère la toxine comme une sorte de substance stimulante qui cause les désordres cellulaires et qui, ainsi, crée un état favorable au développement du cancer. Il dit, qu'en l'absence de toute épreuve de l'existence d'un virus apporté par les parasites, il est possible que la prolifération cellulaire trouve dans l'action irritante une substance toxique, le Stimulus nécessaire au développement d'une néoplasie.

Puisque les toxines sécrétées par les parasites sont comparables aux substances chimiques, il est tout naturel d'admettre que leurs effets irritants seraient semblables. Les cancers de goudron et de l'arsenic cobalt, soit naturel, soit expérimental, sont des exemples d'irritation chimique.

En conclusion, c'est toujours l'irritation (soit mécanique, soit toxique) qui est en cause de la formation du cancer. Pour que l'effet soit manifesté, en d'autres termes pour que le néoplasme se produise, il faut que l'irritation soit intense et répétée pendant longtemps. L'expérience d'Askanazy, sur le chat et le chien par *Opisthorchis felineus*, a montré qu'il existe un rapport étroit entre les lésions provoquées et le nombre de douves. L'infection massive donne des lésions hyperplasiques et adénomateuses qui tendent à évoluer vers le néoplasme malin. Selon lui, l'infection par *Opisthorchis felineus* chez le chat est le plus souvent bénigne parce que, chez ce dernier, l'infection est rarement massive. Il supposait que le chat est infecté, non pas par l'*Idus*, mais par le Gardon qui

contient beaucoup moins de parasites que l'Idus. L'homme de la région de Kurich Haff, qui a l'habitude manger le poisson cru durant ses croisières — ce fait a été démontré par le Docteur Rinfleisch — sera le plus souvent infecté par l'Idus.

Les travaux de Fibiger, de Copenhague, sur le cancer expérimental, a ouvert une voie nouvelle sur la recherche scientifique du cancer. Cet auteur nous a montré le rôle important de Spiroptera dans la genèse du cancer gastrique chez les souris et les rats. Après ses expériences, il a démontré les faits suivants :

1° Prédilection de l'organe. Ainsi, dans le cancer gastrique provoqué par Spiroptera chez les souris et les rats, l'œsophage est toujours indemne, les lésions se localisent inclusivement au niveau du cardia.

2° La nature spécifique de certaines races du ver dans la genèse du cancer. Le Spiroptera provoque toujours l'épithélioma, Cysticercus provoque toujours le sarcome. Il existe une espèce de nématodes voisins de Spiroptera, appartenant au Groupe de Trichosomes, qui ne provoquent que des lésions inflammatoires.

3° L'âge ne joue aucun rôle. Ainsi que dans la statistique récente de l'armée allemande, le cancer est fréquemment observé chez les jeunes soldats (statistique de Wactzold).

4° L'existence de nature spécifique individuelle prédisposante au développement du cancer. Ainsi, les souris grises et les mulots (*mus Sylvaticus*) sont des animaux réfractaires. Au contraire, le rat-pie ou le rat de laboratoire est remarquablement susceptible.

5° Le cancer est inoculable. Fibiger a pu continuer les greffes pendant un an au cours de quatre générations.

6° La fréquence de métastases pulmonaires et péritonéales, dans le cancer expérimental par *Spiroptera*.

L'histoire de recherches du cancer expérimental de ce fameux savant de Copenhague est la suivante. Au cours de l'autopsie de trois rats sauvages (*Mus decumanus*), il a trouvé des tumeurs papillomateuses dans l'estomac de ces animaux. L'examen de coupes en série au microscope montre des lésions hyperplasiques épithéliales avec épaississement des tissus conjonctifs et légères inflammations. En même temps, l'auteur a découvert les nématodes et leurs œufs au milieu de tumeurs. Curieux de cette découverte, il décida de faire une recherche de pareils faits constatés sur les autres rats. D'abord, il fait ramasser 1.444 rats appartenant à plusieurs espèces (*Mus decumanus*, *Mus Ratus*, *Mus Alexandrinus* et les rats de laboratoire). En examinant ces différents rats, il a trouvé 11 d'entre eux porteurs de tumeurs multiples, isolées, d'aspect papillomateux et de la grosseur d'une tête d'épingle.

Tous ces 11 rats sont des *Mus decumatus*. Aucun d'eux ne contient de nématodes. Non satisfait du résultat de cette recherche, l'auteur a fait une autre étude sur les rats de localité différente. Il a examiné en tout 61 rats et, parmi ces 61 rats, il en a trouvé 40 porteurs de parasites identiques aux cas signalés précédemment. Sur ces 40, 18 avaient eu des lésions stomacales plus ou moins accusées. Parmi ces 18 por-

teurs de lésions, la moitié a eu des lésions très marquées, caractérisées par la prolifération épithéliale avec, en même temps, l'hyperplasie conjonctive, lésions nettement adénomateuses qui se ressemblent à peu près aux lésions trouvées dans les cas précédents. Après cette constatation expérimentale, le Professeur Fibiger ne pensait plus qu'il s'agit d'une simple coïncidence des lésions néoplasiques et des nématodes. Il s'efforça de trouver la cause d'infestation par ces parasites, c'est-à-dire l'hôte intermédiaire. Dès qu'il a découvert le rôle de la Blatte de Boulangers ou *Periplaneta americana*, il pense avoir résolu le problème. En effet, c'est ce petit animal qui est très souvent le porteur des jeunes embryons de *Spiroptera*, qui se logent en s'encapsulant dans l'intérieur des muscles thoraciques. Lorsque cet animal est dévoré par un rat, l'embryon est mis en liberté et pénètre dans l'épithélium du tube digestif, particulièrement au niveau du cardia, où se produit la copulation des adultes. Les œufs, fécondés, sortent du tube digestif avec les crottes de l'animal et seraient avalés par une Blatte. Ainsi, le cycle peut recommencer. Ce qui est intéressant, ce sont les troubles de l'organisme qui sont déterminés par les parasites. Le Professeur Fibiger a pu les reproduire expérimentalement. Il a nourri un groupe de rats avec des blattes pendant une période de 5 à 28 jours. Chaque rat reçoit un plus ou moins grand nombre d'exemplaires. A noter qu'il y en a un qui a reçu jusqu'à 94 exemplaires. Voici les résultats obtenus de cette expérience. Les rats sont sacrifiés. A l'examen, on trouve que chez 54 rats

il y a des nématodes, et parmi ces 54, il y en a 17 qui sont porteurs de tumeurs gastriques. En outre, on a trouvé dans trois autres rats ni lésions, ni nématodes dans leurs tubes digestifs.

Une autre observation intéressante du Professeur Fibriger concerne un rat-pie, porteur de deux espèces de tumeurs de nature différente : un sarcome et un carcinome. Chacune de ces tumeurs a une localisation différente de l'autre. Le premier se développe entre les anses intestinales, tandis que le second se trouve situé au niveau du cul-de-sac épaissi de l'estomac. Dans le milieu de la tumeur, on trouve des parasites. Et ces parasites ne sont pas les mêmes dans les deux tumeurs. Ils sont de deux espèces différentes, c'est-à-dire, l'un est *Spiroptera* qui se présente au milieu du carcinome de l'estomac, l'autre est *Cysticercus* qui se présente au milieu du sarcome de l'intestin. De plus, on ne trouve nulle part des métastases. Histologiquement, le sarcome est un type à cellules rondes, de formes variées et souvent plurinucléées. Le carcinome est ici un épithélioma typique du tube digestif. A côté de lésions néoplasiques et carcinomateuses, il existe des lésions inflammatoires diffuses et une hyperplasie très prononcée de l'épithélium. A noter que cet animal est mort 66 jours après l'ingestion des blattes infestées de *Spiroptera*.

En répondant à l'objection de Bulloch, qui prétendait que, dans le carcinome provoqué par les *Spiroptera*, l'infiltration cellulaire n'atteint jamais la couche musculieuse, le Professeur Fibiger nous a montré un autre fait intéressant. Il s'agissait de deux souris blan-

ches infectées par les Spiroptera, et ayant survécu quatre cent dix et quatre cent quatre-vingt-deux jours à l'infection respectivement. Chez ces deux souris, on trouve un carcinome de l'estomac qui envahit en profondeur, non seulement la couche sous-muqueuse, mais aussi la couche musculieuse.

Fibiger a prouvé la nature cancéreuse des lésions provoquées, malgré la disparition de parasites qui est souvent la première victime du développement du cancer. Ce dernier continue à évoluer, indépendamment de toutes causes provocatrices. De même dans les métastases, les parasites n'existent pour ainsi dire jamais.

En face des travaux du Professeur Fibiger, qui a montré son énergie et ses résultats si remarquables dans ses patientes recherches du cancer expérimental, nous trouvons les travaux de Borrel qui, par sa qualité et sa compétence, a réalisé des très grands progrès dans la pathologie du cancer. Son expérience est basée sur le rôle que joue le *Cysticercus fasciolaris* dans le sarcome du rat. Nous savons que ce *Cysticercus* n'est pas autre chose que la forme larvaire du *Toenia Toeniceformis*, qui vit normalement dans l'intestin du chat. Les anneaux murs du *toenia*, contenant des œufs, sortent de l'intestin du chat avec les excréments. Le rat ou la souris viennent-ils à avaler les crottes du chat, l'embryon éclot dans l'estomac du rat et va monter de l'intestin au foie, d'où il devient le *Cysticercus*. Lorsque le rat est dévoré par un chat, chaque *Cysticercus* forme un nouveau *Toenia*. Or, après les recherches de Borrel, on connaît d'une façon

très précise que cette forme larvaire du *Tœnia* du chat cause très souvent des désordres très sérieux chez ses hôtes. Caractère essentiel, ce désordre organique se produit toujours de la même façon, c'est-à-dire ce parasite ne provoque que des sarcomes. Borrel a attiré l'attention sur ce fait si particulièrement important. L'auteur a débuté ses recherches sur cet ordre de travaux depuis 1905. Il a décrit dans ladite année : « Il a été constaté que dans les élevages parisiens, les souris cancéreuses apportées au laboratoire sont presque toujours des souris vermineuses. On trouve dans leurs intestins, en abondance, des helminthes variées, cestodes, nématodes, etc... De plus, l'étude microscopique des tumeurs ou des organes de la souris cancéreuse, surtout le poumon, lorsqu'il y a dans le poumon des nodules cancéreux primitifs ou métastatiques, montre presque toujours au voisinage des tumeurs, dans les bronches ou dans les vaisseaux, des fragments chitineux qui sont des débris de gros parasites ayant jadis circulé dans l'organisme de l'animal. Plusieurs fois, j'ai retrouvé des hématodes entiers et vivants ». Voici ce qu'il pense sur le sarcome du rat : « Ce sarcome, dit-il, est une tumeur cancéreuse typique, inoculable en série par greffe, et j'ai signalé dans cette tumeur, voilà déjà longtemps, la présence constante d'un cysticerque exactement logé au centre du sarcome : *Cysticercus fasciolaris* du *Tœnia Tœnioeformis*. Les observations concordantes de Regaud, de Saul, de Coy, de Bridré surtout permettent d'affirmer le rôle du cysticerque au point de vue étiologique. Les rats sont très souvent infectés

par ce parasite au niveau du foie. Sur 20.000 rats qu'il a autopsiés, Bridré donne la proportion de 40 %, soit 8.000 rats présentant des cysticerques dans le foie, et il a trouvé seulement 20 sarcomes, mais toujours le cysticerque était présenté au centre de la tumeur. J'ai déjà eu personnellement 8 cas à l'Institut Pasteur ; Regaud en a publié 2 à Lyon ; Saul, 1 cas à Paris ; Coy, 1 cas à San-Francisco, ce qui porte à 50 les observations de sarcome où la présence de cysticerque a été constatée dans tous les cas ».

Conclusions

I. — La présence de douves dans les canaux biliaires produit normalement deux ordres de réactions au niveau du foie parasité :

a) Des réactions inflammatoires qui se manifestent au voisinage immédiat des canaux douvés et qui consistent en infiltration leucocytaire avec prédominance d'éosinophile et, secondairement, en une prolifération de plasmocytes et de fibres du tissu conjonctif. Le dernier terme de cette réaction est constitué par un processus scléreux généralisé à tout l'organe ;

b) Des réactions métaplasiques revêtant habituellement le type de l'adénome, mais pouvant parfois réaliser une dégénérescence maligne (rupture de la basale, disparition de l'ordonnance alvéolaire, néoformation de l'épithélium en amas pleins, infiltration disséminée en profondeur).

II. — Des faits de cet ordre ont été observés à plusieurs reprises chez l'homme dans les régions infestées par *Opisthorchis felinus*, *Clonorchis sinensis*. Nous n'avons pas rencontré de faits de cet ordre chez

l'homme attribuables à la grande douve du foie (*Fasciola hepatica*).

III. — Nous avons eu l'occasion d'observer un foie de mouton, infesté par cette dernière douve, présentant une tumeur constituée par les lésions suivantes :

- 1° Lésions inflammatoires (avec cirrhose) ;
- 2° Lésions d'adénome typique ;
- 3° En certains points, des lésions et passage entre l'adénome et des lésions carcinomateuses, processus évidemment à tendance maligne.

IV. — Ces faits nous ont paru d'autant plus intéressants qu'ils montrent le parallélisme d'évolution, sinon l'enchaînement de ces divers processus, et qu'ils constituent ainsi un document en faveur de la doctrine du néoplasme provoqué par une irritation parasitaire.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
ARLOING.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 24 Mars 1930.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

- ALLEN (H.-B.). — Flucke in the human liver. *The Australian Medical Journal*, III, p. 257, 1881.
- ANDERSON (C.-W.). — Réactions néoplasiques provoquées par les helminthes. Leurs rapports avec problème du cancer. *Thèse Paris*, 1921, n° 152.
- ANGEL-H. ROFFO. — Distomatosis humana. Primer caso observado en el país. Buenos-Aires, 1913.
- ARLOING (F.), JOSSEMAND et MALARTRE. — Coïncidence de parasitisme et de néoformation d'origine parasitaire chez les souris blanches soumises à l'ingestion fécès cancéreux. Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale de la Faculté de Lyon. *Lyon Médical*, 24 oct. 1926, n° 43, et *Société Nationale de Médecine*, séance du 16 juin 1926.
- ARLOING (F.) et JOSSEMAND (A.). — Essais expérimentaux sur le rôle possible de parasitisme de transit dans l'étiologie du cancer du tube digestif. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 14 juin 1927, t. XCVII, n° 24.
- ASCHOFF (L.). — Ein fall von Distomum Lanceatum in der Menschlichen Leben. *Archiv. für Patho-Anatomick und Physio. und für Kin. Med.* (Virchow's Archiv.), Band CXXX, p. 493-496, 1892.
- ASKANAZY (M.) Distomum felinum beim Menschen in öst preussen. Verhandlungen, des Deutschen Pathologischen Ges. III, p. 72, 1900.

- Ueber infektion des Menschen mit *Distomum felieum* (Sibericum) in öst preussen und ihrer zusammenhang mit Leberkrebs. *Centralblatt für Bakteriolog.*, XXVIII, 491, 1900.
- *Distomum felimeum*, *Journal of tropical medicine*, VII, p. 245, 1904.
- *Distomum New Variety*. *Deutsch Med. Woch.* 1904, *Journal of trop. med.*, VII, p. 210, 1904.
- Weitere Mitteilungen über die quelle der infektion mit *distomum felineum*. *Schrift d. Physikalisch, ökonomisch Gesellschaft*, XLVI, pp. 127-131, 1905.
- BÉRIEL (L.). — *Éléments d'anatomie pathologique*, Paris, 1911.
- BEZANÇON, LABBÉ, LÉON BERNARD et BICARD. — *Précis de Pathologie médicale*, t. V, 1922, et t. II, 1926. Masson, éd.
- BIENER (A.). — *Distomum hepaticum beim menschen*. *Schweizerisch, Zeischrifte für Heilkunde*, t. II, p. 381, 1863.
- BORREL (A.). — Infection vermineuse et souris cancéreuses. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVIII, 6 mai 1905, pp. 770.
- Tumeurs et helminthes, Mémoires rapportés par E. Roux. *Bulletin Acad. Méd.*, 24 juillet 1906, p. 141.
- Le problème du cancer. *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1907 et *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1905, p. 141.
- Tumeurs des rats à cysticerques. *Bull. Assoc. Franc. pour étude du cancer* (séance du 15 juin 1908), t. III, n° 7, 18 juillet 1910, pp. 322-323.
- Sur l'étiologie de cancer. *Acad. de Médec.*, 14 mars 1911 et *Presse Méd.*, n° 21, p. 207, 15 mars 1911.

- Parasitisme et tumeurs. *Rapport deuxième conférence internationale pour l'étude du cancer*, 1-5 octobre 1910, Paris, Félix Alcan, éditeur, pp. 193-205 et *Ann. Institut Pasteur*, octobre 1910, pp. 778-7888.
- *Bull. Inst. Pasteur* (n° 6), t. IX, 30 mars 1911, pp. 264 (une remarque de M. Weinberg sur « Parasitisme et tumeurs » et « Tumeurs du rat à cysticerques » de l'auteur.
- BOSTRÖM (Eug.). — Ueber distoma hepaticum beim Menschen. *Deutsches Archiv. f. kin. medecine*, XXXIII, p. 557, 1883.
- BULLOCK et ROHDENBOURG (Columbia Univ. New York).
 - Sarcome chez le rat et kyste parasitaires. *J. of. Medecine Research*, t. XXVIII, f. 4, p. 476.
- Cell Proliferation and parasites in rats (Prolifération cellulaire et Parasites des rats). *J. of. exp. Medecine*, t. XVI, f. 4, p. 527-530, 3 planches photo.
- *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 30 avril 1913, p. 357 (un résumé par Et. B. sur « Cell proliferation and parasites in rats » de l'auteur. *Journal of cancer research*, t. III, 1918, n° 3, p. 227).
- BLANCHARD (R.). — *Traité de Zoologie Medicale*, 1890.
 - Lésions du foie déterminées par la présence de douves. *Arch. de Parasitologie*, IV, 1901, p. 581.
 - Substance toxique produite par les parasites animaux. *Archiv. de Parasitologie*, t. X, pp. 84-104, 1905.
 - Notes sur quelques vers parasites de l'homme. *C. R. Soc. de Biol.*, séance du 18 juillet, t. CXIII, pp. 604, 1891.
- BLANCHOT (Fred.). — Le distomum hepaticum chez l'homme. *Travail de l'Institut pathologique de Lausanne*, 1909.

BLUMENTHAL (F.). — Etiologie parasitaire des tumeurs malignes. *Zeitschrift f. Krebsf.*, t. XVI, f. 1, 1917, p. 39.

BRIDRÉ (J.). — Tumeurs du rat à cysticerques. Commun. *Deuxième conférence internationale du cancer*. Paris, 1-5 octobre 1911.

— Nouvelle observation de tumeurs à helminthes chez le rat. *C. R. de la Soc. de Biologie*, séance du 6 mars 1909, p. 376.

— *Bull. de l'Institut Pasteur*, t. IX, n° 6, 30 mars 1911, p. 263. (Une remarque de M. Weinberg sur « Tumeurs du rat à cysticerques », de l'auteur, communiqué à la deuxième conférence internat. du cancer, Paris, 1-5 octobre 1911.)

BRIDRÉ et CONSEIL. — Sarcomes à cysticerques chez le rat. *Bull. d'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. II, 1909, pp. 171-174.

— Sarcomes à cysticerques (2^e note). — Plusieurs tumeurs primitives chez le même rat. *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. III, n° 7, 18 juillet 1910, pp. 318-322.

— *Bull. Inst. Pasteur* (n° 5), 15 mars 1910, t. VIII, p. 216. (Une remarque de M. Weinberg sur « Sarcome à cysticerques chez le rat », des auteurs, dans *Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*, t. II, 1909, pp. 171-174.)

— *Bull. Institut Pasteur* (N° 6), t. IX, 30 mars 1911, p. 263. (Une remarque de M. Weinberg sur « Sarcome à cysticerques (2^e note). Plusieurs tumeurs primitives chez le même rat, des auteurs dans *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. III, n° 7, 18 juillet 1910, pp. 318-322.)

BRUMPT. — *Précis de Parasitologie*, Paris, 1927.

- Conférence faite à Rio de Janeiro le 20 septembre 1922. *Folia Medica*.
- CARRÉ (M.-H.). — Sur le rôle pathogène des distomes dans la cachexie aqueuse du mouton. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVI, 13 février 1909, p. 262.
- CATALHA (Jean). — Adénome solitaire du foie: Contribution à l'étude des tumeurs hépatiques primitives. (*Thèse Paris*, 1921.) Vigot éditeur.
- CATAHLA (J.) et Yves DELAGENIÈRE. — Adénome du foie sans cirrhose. Dysembryome hépatique simple et adénome solitaire à tendance maligne. *Ann. de Médecine*, t. XIX, mai 1926, pp. 506-548.
- CONTAMIN (A.). — Le cancer expérimental. Paris, Masson, 1910.
- COY (G. W. M.). — *Journal of Medicine research*, t. XXI, sept. 1909, p. 285.
- CORNIL et PETIT. — La cirrhose atrophique du foie dans la distomatose des bovidés. *C. R. Académie Sciences*, CXXXIII, p. 178, 15 juillet 1901.
- CORNIL et RANVIER. — *Man. d'histologie pathologique*. Paris, 1910.
- DE JONG (D. A.). — Lever Trematoden en Kanker (*Tijdschr. A. Vergl. Genseesk*, 1922; t. VI, pp. 1-27).
- DAMBRIN (C.). — Hematome suppuré du muscle grand droit de l'abdomen produit par une douve. *Arch. méd. de Toulouse*, t. XIX, n° 20, nov. 1912, p. 470.
- DIONIS DES CARRIÈRES, cité par Davaine. — *Traité des entozoaires et des animaux vermineuses de l'homme et des animaux domestiques*. Paris, 2° édition, in-8, de CXXXII, pp. 1003, 1877.
- DUFFEX (E.). — Distomum hepaticum beim Menschen. Ein Beitrag zur Casuistik des Leberegels. *Wiener Klinische Wochenschrift*, n° 2, 30-24, Juli 1902, pp. 772.

- DUVAL. — Note sur un cas de distome hépatique. *Gaz. Méd.*, X, p. 769.
- FAVRE (M.) et DECHAUME (J.). — Adénome ou inflammation. *Journal de Médecine de Lyon*, n° 215, 20 déc. 1928.
- FAUST (Ernest Carrol) (Peking union medical college). — The distribution and differentiation of human helminthe in China et Adjacent terrotory, 1923.
- FEUVRIER-LAFORÊT. — Contribution à l'étude des maladies à trematodes. *Thèse Paris*, 1907.
- FIBIGER (J.). (Institut. anat.-pathol. Unives. Copenhague). — Cancer et helminthes. *Zeitschrift f. Krebsf.*, t. XIII, 1913, p. 217.
- *Bulletin de l'Institut Pasteur*, n° 8, 30 avril 1913, t. XI, p. 355-357. (Une remarque de Besredka sur le travail suivant de l'auteur.)
- Ueber eine durch nematoden (Spiroptera neoplastica) hervorgerufene papillomatose und carcinomatose geschwulstbildung im Magen der Ratte (néoplasme papillomateux et carcinomateux de l'estomac du rat produit par nematode du genre Spiroptera). *Berlin Klin. Woch.*, 17 février 1913, pp. 289-298.
- Etude sur les altérations provoquées dans la langue du rat par les spiroptères. *Acad. Roy. de sc. et lettres de Danemark*, 1919.
- *C. R. Soc. Biologie*, 13 mars 1929, sur la transmission aux rats de la Spiroptera neoplastica (Gongylonema neaplasticum). Méthode pour la production expérimentale du cancer (p. 32).
- *Rapport de la 3^e conférence internationale pour étude du cancer*. Bruxelles, août 1913.
- Carcinome spiropterien de la langue du rat (p. 692). *C. R. Soc. Biol.*, 8 mai 1920; sur l'évolution et la croissance du carcinome spiropetrien (p. 950), 19 juin 1920.

- *Journal of cancer research*, t. IV, octob. 1919, p. 367.
- Recherches sur le carcinome spiropterien et sur sa transplantabilité. *Bull. soc. Biol.*, 24 juill. 1920, LXXXIII, n° 26.
- Congrès international pour l'étude du cancer, Strasbourg, 1923.
- FLORENCE (Al. A.). — De la distomatose chez l'homme et les animaux. *Thèse Strasbourg*, 1866.
- FUZIL. — Cité par M. le Professeur Brumpt in Conférence faite à Rio de Janeiro, le 20 septembre 1922 in *Folia Medica*.
- GALLI-VALERIO. — La Neoformazioni nodulari nell organismo dell omo et degli animali domestici. Parme, 1897.
- Rôle pathogène des helminthes. *Centralblatt-Referate*, 1914, 61 p. 97.
- GILBERT (A.). — Contribution à l'étude du cancer primitif du foie, du cancer massif du foie. *Thèse Paris*, 1886.
- GLUZINSKI (A.). — Anemie Perniciosa distomatica. *Wien klin. Wochen*, 7 janvier 1909.
- GORDON (Ward.-R.). — Hepatico distomiasis (Sheeprot) in man. *British medical Journal*, 22 april, p. 931, 1911.
- GUIART (J.). — *Précis de Parasitologie*, Paris, 1922.
- Art. in *Nouveau Traité de médecine*, fasc. V, t. I, 2^e éd., 1925.
- GUIARD, GARIN et LÉGER. — *Précis de Médecine coloniale*, 1929.
- GUIARD (J.) et GRIMBERT (L.). — Diagnostic clinique, microscopique et parasitologique. Paris, p. 181 (éosinophilie) et p. 555 (douves hépatiques), 1912.
- GRALL. — Observation de douves chez l'homme. *Arch. de Médecine navale*, 1887.
- GRALL et CLARAC. — *Traité de Pathologie exotique*, article de distomatose hépatique, t. VI, 1913.

- The Journal of Tropical Medicine and hygiene*, 2 février 1925. The cancer probleme, p. 63.
- JOYEUX. — *Paris Médical*, 21 nov. 1925, pp. 171-177.
- *Précis de Médecine Coloniale* (Collection de *Précis médicaux*), 1927.
- KATSURADA (F.). — Beitrag zur Kenntniss des distomum Spathulatum. *Ziegler's Beitrage Zur Pathologische Anatomie*, 1900, t. XXVIII, pp. 479-505.
- LAKHOVSKY (G.). — Sur la théorie du cancer basée sur la nature géologique du sol. *L'Avenir médical*, 26^e année, n° 10, 1^{er} décembre 1929.
- Controverse à propos de la théorie étiologique du cancer, basée sur la nature géologique du sol. *L'Avenir médical*, 26^e année, n° 10, 1^{er} décembre 1929.
- LANGERON (M.). — *Précis de Microscopie* (Collections médicales). Masson, éditeur, 4^e édition, 1925.
- LÉGER (M.-A.). — Les distomatoses hépatiques chez les indigènes du Tonkin et de l'Annam. *Thèse de Bordeaux*, 1910.
- Distomatose hépatique, Formule leucocytaire chez les distomés. *Bull. de Soc. pathologie exotique*. Séance du 22 janvier, t. I, pp. 54-56, 1908.
- LETULL (M.). — L'inflammation. Paris, Masson, p. 330.
- Anatomie pathologie gén. de l'inflammation in *Traité de Pathologie générale* de Bouchard.
- *Précis d'Anatomie pathologique*, 1912.
- LEUCKART (R.). — Di parasiten des menschen und die von ihren Herrührenden Krankheiten, 2^e édition, Leipzig, 1901.
- LUMIÈRE (A.). — Problème du cancer et plan d'expérience, Lyon, 1918.
- Cancer, La maladie cicatricielle, Lyon, 1929.
- MALHERBE (H.). — Cas curieux de parasitisme chez l'homme. Douvé sous-cutané, 1898.

- MALLORY (Frank B). — The Principales Pathologie histology. Edition W. B. Saunders Compagny, Philadelphie et Londres, 1918.
- MARTIN (Joseph) et CROIZAT. — Les tumeurs solitaires du foie. *Journal de Médecine de Lyon*, n° 239, 20 déc. 1929, p. 791.
- MASSIA et MORENAS. — Un cas de fibro-adénome du foie du mouton douvé par fasciola hepatica. *Ann. de Parasitologie* (sous presse).
- MOTY. — Lésions anatomiques produites par le distoma sinense. *C. R. Soc. Biol.*, p. 224, 1893.
- MOUCHET. — Sur des lésions anatomiques produites par des nématodes. *Bull. Soc. Path. exotique*, 1918, p. 573.
- MOULONGUET (Paul). — Adénome solitaire bénin du foie (*Soc. Anat. de Paris*, 4 juillet 1929; *C. R. in Ann. Anat. Pathol.*, juillet 1929, p. 841).
- MURCHISON (C.). — *Clinical lectures on diseases of the Liver*, London, 2^e édition, 1877, p. 634.
- *Leçons cliniques sur les maladies du foie*, Paris, 1878.
- NOGUÉ (J.). — Du syndrome fièvre bilieuse hémoglobi-nurique déterminé par la présence de douve dans les canaux biliaires. *Congrès de Médecine de 1900* (section de Médecine coloniale), p. 168.
- OZENNE et LAURENT. — Adénome solitaire du foie, Intervention, guérison. Examen histologique. *Bull. de Soc. des Chirurgiens de Paris*, t. XXII, 21 déc. 1928.
- PACCANARO. — La deviazione del complemento nelle distomatosi. *Clinica veterinaria*, n° 1, 1909.
- PERONCITO. — Anemia dei contadini formaciai et Minatori in rapporti Coll' attuale epidemia negli operai del Gottardo. *Ann. de R. Acad. d'agricol. di Torino*, XXIII, 1881.

- POWYSSOTZKI (W.). (Institut méd. exp. St-Pétersbourg).
— De l'importance des excitants mécaniques dans l'étiologie des néoplasmes (la terre infusoire comme cause d'une multiplication intense des noyaux et des granulomes composés de cellules géantes). *Roussky Wratch*, n° 32, 1909 et *Ziegler's Beiträge*, t. XLVII, 1909, pp. 270-281, 2 pl.
- PRUNAC (A.). — Note sur la grande douve du foie (*distomum hepaticum*). Montpellier et Paris, in-8 de 14 p., 1884.
- De la douve ou distomatose hépatique chez l'homme. *Gazette des Hôpitaux*, LI, p. 1147, 1878.
- RAILLIET (A.). — Une expérience propre à établir le mode d'alimentation du distome hépatique. *Bull. Soc. Zool. de France*, XV, p. 88, 1890.
- REGAUD (Cl.). — Helminthiase extra-intestinale et néoplasmes malins chez le rat. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1907, p. 194, t. I.
- ROGER (G.-H.), WIDAL (F.), TEISSIER (P.-J.). — *Nouveau Traité de Médecine*, fasc. V, t. II. Cancer, par Roussy (G.), Roger Leroux et M. Wolf, 2^e édition, 1929.
- *Nouveau Traité de Médecine*. Pathologie du foie, fasc. XVI, chap. du cancer, p. 569, 1928.
- ROUSSY. — L'état actuel du problème du cancer. Paris, 1929.
- SABRAZÈS (Jean), Marcel LÉGER et Anatole LÉGER. — Eosinophilie locale suscitée dans les canaux biliaires par la douve chinoise, réunion biol. de Bordeaux, 6 décembre, in *C. R. Société de Biologie*, t. LXIX, 1910.
- SAGARRA (V.). — Un caso de distoma hepatica en el hombre. *Reviste de Medecina y chirurgica practicus*, XIV, p. 505, 1890.

- SCHAPER (A.). — Die Leberegelkrankheit der Haussäugtiere. Eine ätiologische un pathologisch, anatomische Untersuchung. *Central Blatt für Bakteriologie*, Band VIII, p. 17.
- SCHAPER (A.). — *Deutsche Zeitschrift für Tiermedecin*, 1890, t. XVI, pp. 1-95.
- SERGEANT (Emile). — Diagnostic et laboratoire in *Traité de Pathologie médicale et thérapeutique appliquée*, 1922.
- SIMONIN (Pierre-Marie-Joseph). — Introduction à l'étude des toxines vermineuses, étude clinique pathologie expérimentale. *Thèse de médecine*, Nancy, 1920.
- TÉMOIN et BAUR (J.). — Un cas de distomatose humaine observé en Berry. *Premier Congrès international de Pathologie comparée*, Paris, 17-23 octobre 1912.
- VITAL (A.). — Les entozoaires à l'hôpital militaire de Constantine. *Gazette Médicale*, III, p. 274, 1874.
- WATANABE. — Même référence que Fuzii.
- WATSON WEMYSS. — Carcinoma of the liver associated with infection by *Clonorchis sinensis*. *Edinburg medical journal*, 1919, t. XXII, p. 103.
- WEINBERG (M.). — Toxines vermineuses (Rapport présenté au premier Congrès international de Pathologie comparée. Paris, 17-23 oct. 1912.) *Bull. de l'Institut Pasteur*, 30 nov. 1912.
- WEINBERG (M.) et SÉGUIN (P.). — Recherches biologiques sur l'éosinophilie, deuxième partie. Propriétés phagocytaires et absorption de produits vermineux. *Ann. Institut Pasteur*, t. XXIX, n° 7, juillet 1915, pp. 323-345.
- Recherches biologiques sur l'éosinophilie, première partie. *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. XXVIII, n° 5, mai 1914, n° 470-508.

- Propriétés phagocytaires de l'éosinophilie. Absorption d'antigène hydatique par les éosinophiles démontrée par la réaction de fixation. *C. R. Soc. de Biologie*, t. LXXVI, n° 15, 8 mai 1914, p. 715.
- WEINBERG (M.) et MOOR (Alexander). — Quelques données sur l'éosinophilie dans les helminthiases. *Bull. de la Soc. de Pathologie exotique*, t. I, n° 8, pp. 459-463, 1908.
- WEINBERG (M.) et UGO MELLO. — Recherches expérimentales sur l'origine de l'éosinophilie dans les helminthiases. *Bull. Soc. de Pathologie exotique*, t. I, n° 8, p. 464, 1908.
- WILSON (A.). — On the occurrence of the common fluke (F. hepatica) in the human subject. *Edinburg medical Journal*, XXV, p. 413, 1879.
- WYSS (O.). — Ein fall von distomum hepaticum beim menschen. *Archiv. de Heilkunde*, IX, p. 172, 1868.
- YAMAGIWA (K.). — Einige Bemerkungen zur der dufsatz der Herrn Katsmada. *Beitrag zur Kenntniss der distomum Spathulatum*.
- Ziegler's Beitrage zur Patho-Anatomick, 1901, t. XXX, pp. 155-168.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
I. — <i>Historique</i>	13
II. — <i>Etudes des lésions provoquées chez l'animal</i> (<i>mouton, bœuf, etc.</i>), <i>par Fasciola hepatica</i> . . .	17
1° Réactions inflammatoires simples éosinophili- ques	18
a) Infection ou inflammation aiguë	18
b) Inflammation chronique	20
2° Réactions néoplasiques bénignes. Adénome biliaire	28
3° Réactions néoplasiques malignes. Carcinomes hépatiques	33
4° Etude de notre cas personnel où les lésions sont adénomateuses mais à la limite de l'épithéliome	39
III. — <i>Etude des cas humains à Fasciola hepatica</i> . .	45
IV. — <i>Etude des lésions provoquées chez l'animal et</i> <i>chez l'homme par les autres douves (Dicroce-</i> <i>lium, Opisthorchis, Onchocerca, etc.)</i>	59
a) Inflammation simple	60
b) Tumeur bénigne	61
c) Tumeur maligne	66
V. — <i>Comment concevoir les processus pathogé-</i> <i>niques</i>	73
VI. — <i>Conclusions</i>	91
VII. — <i>Bibliographie</i>	93



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

42, QUAI GAILLETON ,

LYON



